

Gemeinsamer Bundesausschuss

Guttensohnstraße 15

10578 Berlin

22. Juli 2021

**Gemeinsame Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Pembrolizumab

(Urothelkarzinom, CPS \geq 10, Erstlinie; Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 1. Juli 2021

Vorgangsnummer 2021-04-01-D-661

IQWiG Bericht Nr. 1145

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie geeignet sind und einen PD-L1-positiven Tumor mit einem Combined Positive Score (CPS) ≥ 10 haben, war durch eine Zulassungseinschränkung der EU-Kommission vom 1. Juni 2018 induziert worden. Die Festlegung wurde zeitlich befristet. Jetzt liegen die finalen Daten der Studie KEYNOTE 361 vor. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet	Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes	nicht quantifizierbar	Hinweis	beträchtlich	Hinweis

Unsere Anmerkungen sind:

- Für diese Neubewertung von Pembrolizumab liegen die Daten der randomisierten, dreiarmligen Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vor. Diese vergleicht:
 - Chemotherapie + Pembrolizumab
 - Pembrolizumab Monotherapie
 - Chemotherapie

Gegenstand dieser frühen Nutzenbewertung ist der Vergleich der Pembrolizumab Monotherapie versus Chemotherapie in der Subpopulation der Patient*innen, die für eine Cisplatin-Chemotherapie nicht geeignet gewesen wären und einen PD-L1 positiven (CPS ≥ 10) Tumor hatten. Diese Subpopulation umfasst 119 Patient*innen.

- Pembrolizumab führte gegenüber Chemotherapie nicht zur Reduktion der Mortalität. In den ersten Monaten nach Therapiebeginn sind die Ergebnisse unter Pembrolizumab schlechter als unter Chemotherapie.
- Daten zum koprimary Endpunkt des Progressionsfreien Überlebens und zum sekundären Endpunkt der Objektiven Ansprechrate fehlen im Dossier.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 liegt in dieser Subpopulation von Patient*innen unter Pembrolizumab etwas niedriger als unter Chemotherapie, aber höher als in der Gesamtpopulation der Patient*innen im Pembrolizumab-Arm von KEYNOTE 361. Die Zeit bis zum Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse ist unter Pembrolizumab signifikant verlängert.
- Der IQWiG-Bericht ist unvollständig. Die fehlenden Daten des Dossiers werden nicht thematisiert, auch nicht die Art der Auswertung schwerer Nebenwirkungen. Eine klinische Bewertung der Daten zur Mortalität fehlt.

Pembrolizumab ist eine Option bei Patient*innen mit PD-L1 positiven Tumoren, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind. Der Vorteil gegenüber einer Chemotherapie mit Carboplatin/Gemcitabin ist in der Gesamtpopulation nicht belegt. Wesentlich für die individuelle Therapieentscheidung wird neben der zu erwartenden Toxizität auch der Verlauf des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms sein.

2. Einleitung

Die große Mehrzahl der fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinome hat ihren Ursprung in der Harnblase. Das Harnblasenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Tumoren. In Deutschland erkranken jährlich etwa 30.000 Menschen neu an Harnblasenkrebs, wobei ca. drei Viertel aller Neuerkrankungen auf Männer entfällt. Damit ist der Harnblasenkrebs der vierthäufigste Tumor des Mannes und der neunthäufigste der Frau [1, 2]. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter in Deutschland beträgt für Frauen 75, für Männer 73 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 79% (Männer) bzw. 73% (Frauen).

3. Stand des Wissens

Bei fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung ist eine medikamentöse Tumorthherapie indiziert. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieziel und Verfügbarkeit wirksamer Arzneimittel [2, 3].

Standard in der Erstlinie ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie. Wenn eine Therapie mit Cisplatin nicht möglich ist, kann dieses durch Carboplatin ersetzt werden, was jedoch eine deutliche Effektivitätseinbuße bedeutet [4, 5, 6]. Bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und einer Kreatininclearance zwischen 40 und 60 ml/min ist es durchaus möglich, Cisplatin in geteilter Dosis z.B. über 5 Tage oder wöchentlich zu geben.

Eine neue Option ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Pembrolizumab wurde im September 2017 von der EMA zugelassen. Grundlagen für die Zulassung in der Erstlinientherapie waren die Daten der nicht-randomisierten Studie KEYNOTE 052 [7].

Im Frühjahr 2018 waren den Zulassungsbehörden Informationen aus der randomisierten Studie KEYNOTE 361 vorgelegt worden, nach denen Patienten im Pembrolizumab-Arm eine kürzere Überlebenszeit als Patienten im Carboplatin/Gemcitabin-Arm haben, wenn der Anteil PD-L1-positiver Zellen nach dem CPS <10 beträgt. Der CPS umfasst die Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen und den umgebenden Immunzellen, bezogen auf die Gesamtzahl vitaler Tumorzellen. Daraufhin wurde ein neues Verfahren der frühen Nutzenbewertung initiiert.

Zwischenzeitlich sind die Ergebnisse der dreiarmligen Studie KEYNOTE 361 publiziert worden [8]. Die Ergebnisse der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen/metastasierten Urothelkarzinoms finden sich in Tabelle 2.

Tabelle 2: Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen / metastasierten Urothelkarzinoms

Studie ¹	Patienten ²	Kontrolle	Neue Therapie	N ⁵	RR ⁶	PFÜ ⁷ HR ⁸	ÜL ⁹ HR ⁸
Balar, 2017 IMvigor 210 [9] Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Atezolizumab	119	23,5 ⁵	3,8	16,3
Dossier Roche	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet; IC2/3	-	Atezolizumab	32	28,1	4,1	12,3
O'Donnell, 2017 KEYNOTE 052 [10]	Erstlinie, Cisplatin ungeeignet,	-	Pembrolizumab	370	29	2,3	11,0

Bajar, 2017 [7] Dossier MSD	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet, CPS ≥ 10	-	Pembrolizumab	110	47,3	4,9	18,5
Galsky, 2020 [11]	Erstlinie	Chemotherapie	Atezolizumab	762	43 vs 23		13,1 vs 15,7 1,01 n. s.
		Chemotherapie	Chemotherapie + Atezolizumab	851	43 vs 47	6,3 vs 8,2 0,82 p = 0,007	13,4 vs 16,0 0,83 p = 0,027
Powles, 2021 KEYNOTE 361 [8]	Erstlinie	Chemotherapie	Pembrolizumab	659	45 vs 30		14,3 vs 15,6 0,92 n. s.
	Erstlinie, CPS ≥ 10			318	47 vs 30		15,2 vs 16,1 0,86 p = 0,0406
	Erstlinie, Cisplatin-ungeeignet, CPS ≥ 10			119			12,1 vs 14,5 0,93 n. s.
Powles, 2021 KEYNOTE 361 [8]	Erstlinie	Chemotherapie	Chemotherapie + Pembrolizumab	703	45 vs 55	7,1 vs 8,3 0,78 p = 0,0033	14,3 vs 17,0 0,86 p = 0,0407
	Erstlinie, CPS ≥ 10			319	47 vs 58		14,3 vs 17,0 1,01 n. s.

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR – Remissionsrate; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – Progressionsfreies Überleben oder TTP - Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberleben, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für nicht-vorbehandelte, Cisplatin-ungeeignete Patienten wurde vom G-BA eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In Deutschland wird gemäß Leitlinienempfehlung in der Regel die Kombination aus Gemcitabin und Carboplatin verabreicht. Alternativ kommen eine Monochemotherapie (z.B. Gemcitabin) oder Best Supportive Care in Betracht.

4. 2. Studien

Grundlage dieser frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, multizentrische, offene Phase III-Studie KEYNOTE 361. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Die Studie war dreiarzig:

- Chemotherapie + Pembrolizumab

- Pembrolizumab
- Chemotherapie

Die Chemotherapie bestand aus Gemcitabin plus Cis- oder Carboplatin. In der Studie erhielten 44% der Patient*innen Cis-, 56% erhielten Carboplatin. Aus der Gesamtstudie identifiziert der pharmazeutische Unternehmer eine Subpopulation von Patient*innen, die Cisplatin-ungeeignet sind. Kriterien für die Selektion sind:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus ≥ 2 oder
- Karnofsky Leistungsstatus ≤ 70 %
- Kreatinin Clearance ≤ 60 ml/min
- Hörverlust in der Audiometrie \geq Grad 2
- Periphere Neuropathie \geq Grad 2
- New York Heart Association (NYHA) Klasse $>$ III Herzinsuffizienz.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [8].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom. Im Gesamtkollektiv der Zulassungsstudie wurde die Überlebenszeit durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie nicht signifikant verlängert. Auch in der Subpopulation von Patient*innen, die nicht für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie geeignet waren, wurde die Überlebenszeit nicht verlängert.

23 der 63 Patient*innen (36,7%) im Chemotherapie-Arm wechselten bei Progress zu einer PD1/PD-L1-Therapie. Hier gibt es im Dossier eine Diskrepanz, in Modul 1 wird dieser Anteil mit 44,4% angegeben. Das Crossover/Switching kann dazu führen, dass der Einfluss von Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit unterschätzt wird.

4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt von KEYNOTE 361. Daten zu diesem Endpunkt fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Ansprechrate war einer der sekundären Endpunkte KEYNOTE 052. Auch die Daten zu diesem Endpunkt fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur krankheitsbezogenen Symptomatik und zur Lebensqualität wurden in Keynote 361 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sowie der VAS des EQ-5D erhoben. Hierbei zeigen sich nur wenige Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie traten schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 bei 17% der Patient*innen im Pembrolizumab- und bei 72% im Chemotherapie-Arm auf. 16% der Patient*innen im Pembrolizumab-

und 18% im Chemotherapie-Arm brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten spezifischen Nebenwirkungen im Pembrolizimab-Arm waren Diarrhoe, Fatigue und Hyponatriämie.

In der Gruppe der Patient*innen, die nicht für Cisplatin geeignet waren, lag die Rate von schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad ≥ 3 unter Pembrolizumab bei **72,7%** vs **88,7%** im Chemotherapie-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist unvollständig:

- die fehlenden Daten zur Morbidität werden nicht angesprochen,
- das Problem der möglichen Verschlechterung der Überlebenszeit durch den Einsatz einer Pembrolizumab Monotherapie in den ersten 6-12 Monaten wird nicht thematisiert,
- bei der Bewertung der unerwünschten Ereignisse werden in der Zusammenfassung (Tabelle 10) nur die Zeiten bis zum Auftreten der Nebenwirkungen ausgewertet, nicht die Raten. Die sehr hohe Rate unerwünschter Ereignisse in dieser selektionierten Subgruppen wird nicht thematisiert.

Der Vorschlag eines beträchtlichen Zusatznutzens ist nicht nachvollziehbar.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Dieses Verfahren wird nach Ablauf der Befristung durchgeführt. In der vorhergehenden Bewertung fehlten Daten randomisierter Studien. Diese liegen jetzt mit der Auswertung und Publikation der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 361 vor. Folgende Punkte sind zu diskutieren:

Selektion der Patient*innen

Der pU selektioniert aus KEYNOTE 361, die die Bedingungen „nicht geeignet für Cisplatin“ erfüllen könnten sowie einen positiven PD-L1-Status (CPS >10) aufwiesen. Daraus resultiert eine Gruppe von 119 Patient*innen. Diese Gruppe war nicht präspezifiziert. Die Studie war nicht gepowert, um einen signifikanten Unterschied nachzuweisen.

Mortalität

Ein durchgehendes Problem der Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist die mögliche Verschlechterung der Prognose in den ersten Monaten, während die Langzeitdaten durchgehend zugunsten der Immuntherapie ausfallen. Das zeigt sich recht dramatisch, unabhängig vom PD-L1-Status, in KEYNOTE 361, sowohl in der Gesamtstudie (Abbildung 1) als auch in der Analyse der Subpopulation für dieses Verfahren der frühen Nutzenbewertung (Abbildung 2).

Abbildung 1: Gesamtüberlebenszeit Pembrolizumab vs Chemotherapie (KEYNOTE 361) – alle Patient*innen [9]

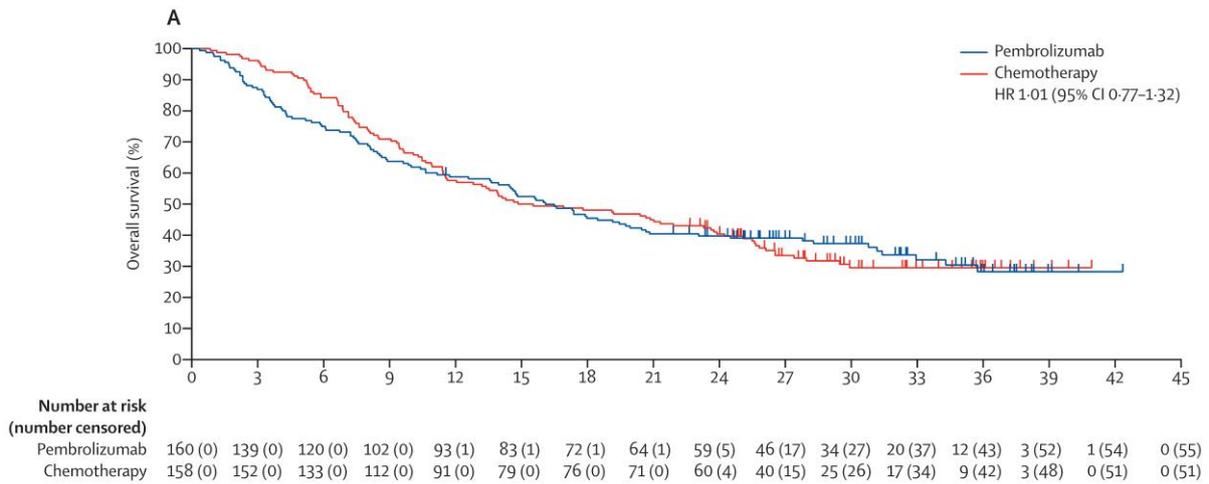
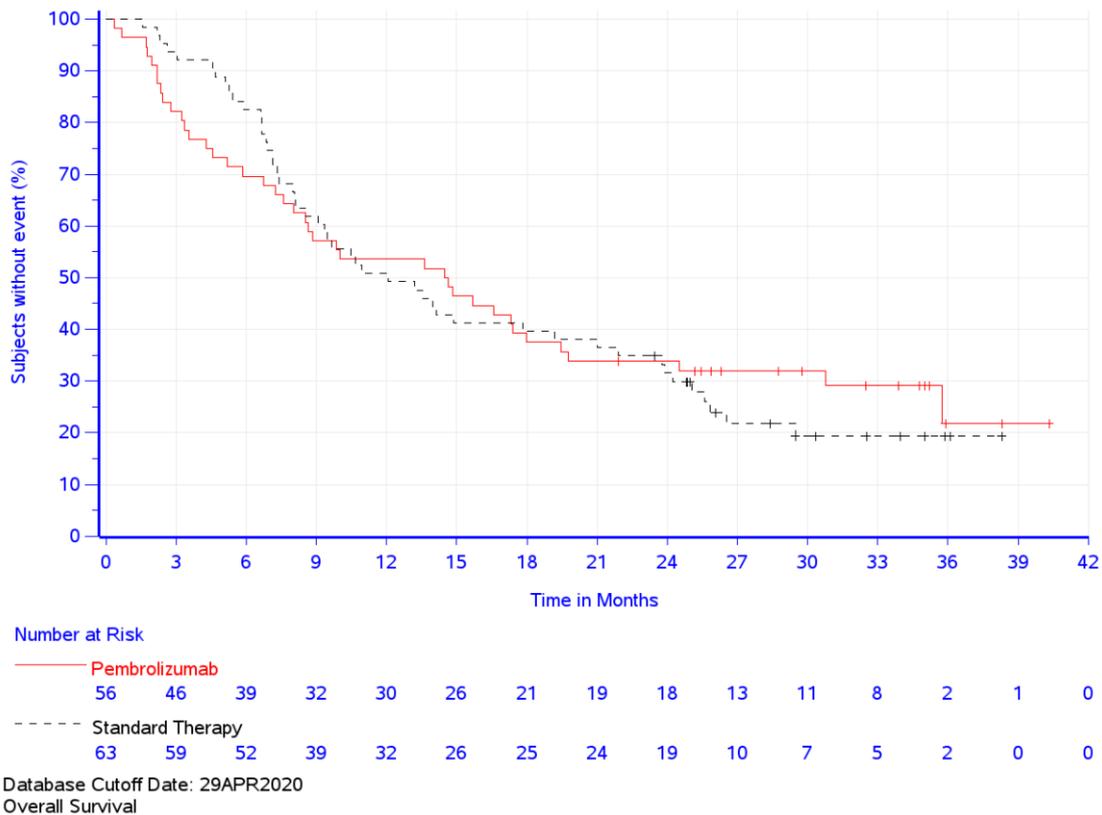


Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit Pembrolizumab vs Chemotherapie (KEYNOTE 361) – PD-L1 positive, nicht für Cisplatin geeignete Patient*innen [9]



In der Auswertung aller Patient*innen zeigt sich der Nachteil von Pembrolizumab bis zu 12 Monaten, in der selektionierten Gruppe bis zu 9 Monaten.

In der klinischen Situation bedeutet dies eine sehr sorgfältige Selektion der Patient*innen, die aufgrund des Krankheitsverlaufs und der Gesamtprognose die Chance haben, langfristig von der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor zu profitieren.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 liegt bei den Patient*innen, die nicht für Cisplatin geeignet sind, viel höher als in der Gesamtpopulation in KEYNOTE 361. Auch dieses Risiko muss bei der Differenzialtherapie berücksichtigt werden.

Pembrolizumab ist eine Option bei Patient*innen, die nicht für eine Therapie mit Cisplatin geeignet sind. Die Wahl der für eine Pembrolizumab-Monotherapie geeigneten Patient*innen muss den Verlauf der Erkrankung und das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen berücksichtigen.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. de Wit M et al.: Blasenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2019. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/blasenkarzinom>
3. AWMF S3 Leitlinie: Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, 2020. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-038OL.html>
4. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M et al.: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17: 3173-3181, 1999. DOI: [10.1200/JCO.1999.17.10.3173](https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.10.3173)
5. Bellmunt J et al.: Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. Cancer 95:751-757, 2002. DOI: [10.1002/cncr.10762](https://doi.org/10.1002/cncr.10762)
6. De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. J Clin Oncol 30:191-199, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.3571](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.3571)
7. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multi-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18:1883-1892, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
8. Powles T, Czoszi T, Özgüroglu M et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22:931-945, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00152-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00152-2)
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE et al., Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 389:67-76, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)32455-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2)
10. O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV et al., Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: First-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). J Clin Oncol (Suppl) 35:4502, 2017. DOI: [10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4502)
11. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al: First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multi-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 18:1883-1892, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30616-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2)
12. Galsky MD, Arranz Arijia JA, Bamias A et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 395:1547-1557, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30230-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena), Prof. Dr. Günter Niegisch (Heinrich-Heine-Universität, Klinik für Urologie, Düsseldorf) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Berlin) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die Deutsche Gesellschaft für Urologie

Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand