

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. April 2024

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

#### **Pembrolizumab**

#### **(Biliäre Tumore, in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin)**

veröffentlicht am 2. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-01-D-1025

IQWiG Bericht Nr. 1753

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. 2. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Kombinationstherapie
6. Klinische Bewertung des Nutzens
7. Diskussion
8. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie von biliären Tumoren. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinientherapie lokal fortgeschrittener, nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Karzinome. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zur gleichen Bewertung. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppe	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Cisplatin + Gemcitabin	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis

pU – pharmazeutischer Unternehmer; ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie;

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei fortgeschrittenen, biliären Tumoren besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Bisheriger Standard der systemischen Therapie war die Kombination Cisplatin / Gemcitabin. Dies hat sich 2023 durch die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Cisplatin / Gemcitabin geändert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie KEYNOTE 966 zum Vergleich der Kombination von Pembrolizumab Cisplatin/Gemcitabin versus Cisplatin/Gemcitabin mit FP- und Platin-haltiger Chemotherapie vs der Chemotherapie.
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsprofil von Pembrolizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lag im Pembrolizumab-Arm höher als im Placebo-Arm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab aus der Studie KEYNOTE 966 den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Pembrolizumab steht jetzt ein zweiter Immuncheckpoint-Inhibitor für die Kombination mit Cisplatin/Gemcitabin zur Verfügung.

## 2. Einleitung

Maligne biliäre Tumoren sind selten; sie machen weniger als 1% der malignen Tumoren aus. Der Begriff maligne biliäre Tumoren beinhaltet Karzinome der intra- und extrahepatischen (perihiläre/Klatskin-Tumoren und distale) Gallengänge und der Gallenblase [1-3].

In lokal begrenzten Stadien ist die komplette chirurgische Resektion die Therapie der Wahl. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen dann in Abhängigkeit vom Stadium, der Patientenselektion sowie dem Resektionsergebnis bei 20-50%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte die Therapie in der Regel multimodal erfolgen (insbesondere bei intrahepatischer Tumorlokalisation).

Beim lokal fortgeschrittenen, biliären Karzinom wird zwischen resektablen und nicht-resektablen Tumoren differenziert. Bei nicht-resektablen oder metastasierten biliären Tumoren wird die systemische, anti-neoplastische Therapie empfohlen.

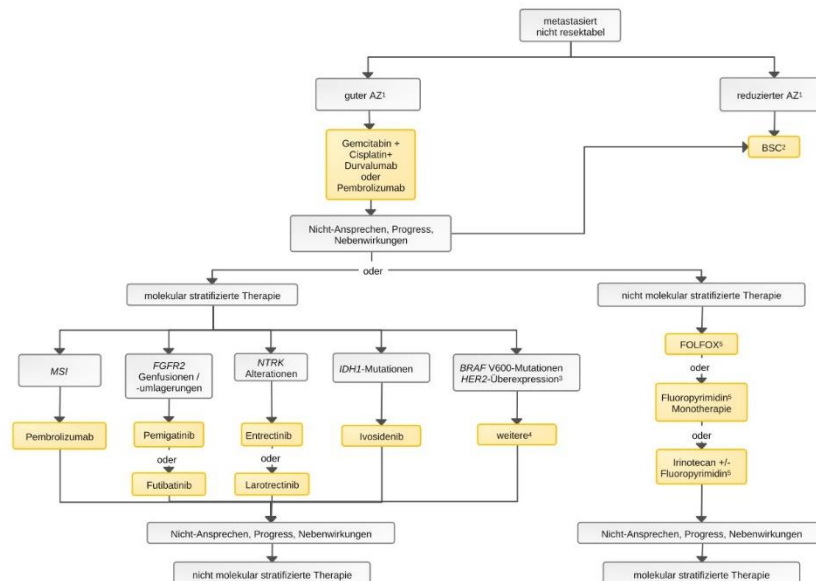
### 3. Stand des Wissens

Über viele Jahre war der Behandlungsstandard für die palliative Erstlinientherapie für die europäischen Pat. durch die britische ABC-02 Studie definiert. In dieser zunächst einzigen Phase III-Studie für Pat. in der Erstlinientherapie mit biliären Tumoren (intra/extrahepatische, Gallenblasen- und Ampullenkarzinome) führte eine Kombinations-Chemotherapie aus Gemcitabin und Cisplatin zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Median 3,6 Monate; HR 0,64;  $p < 0,001$ ) gegenüber einer Gemcitabin-Monotherapie. Hierbei wurde mit der Kombination von Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> und Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1 und 8 sowie Wiederholung an Tag 22 ein gut verträgliches Therapieschema verwendet. So zeigte sich kein Unterschied in beiden Therapiegruppen in Bezug auf das Auftreten von schwergradigen (CTCAE Grad 3 und 4) Nierenfunktionsstörungen (Gemcitabin/Cisplatin vs Gemcitabin 1,5 % vs 1%;  $p = 0,83$ ) sowie von Übelkeit (4,0% vs 3,5%;  $p = 0,78$ ) und Erbrechen (5,1 vs 5,5%;  $p = 0,65$ ) [4]. Diese Daten werden durch die Ergebnisse einer randomisierten japanische Phase II Studie untermauert (3,5 Monate, HR 0,69,  $p = 0,139$ ) [5].

Dieser Standard hat sich 2023 geändert. Ein aktueller Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie biliärer Karzinom im Stadium IV [3]

#### Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

<sup>1</sup> AZ - Allgemeinzustand

<sup>2</sup> BSC - Best Supportive Care

<sup>3</sup> für diese molekularen Aberrationen gibt es gezielt wirksame Arzneimittel, aber keine Zulassung für die EU

<sup>4</sup> Optionen im Off-Label-Use: BRAF V600-Mutationen - Dabrafenib + Trametinib, HER2-Überexpression: siehe 6.1.2.1.4.5

<sup>5</sup> vor einer Fluoropyrimidin-haltigen Chemotherapie muss eine DPD-Defizienz ausgeschlossen werden [28], [Link zu [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens\\_logos\\_final](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/dpd-testung/dpd-positionspapier-2020-konsens_logos_final)]

<sup>6</sup> wenn keine bzw länger zurückliegende Vorbehandlung mit Immuntherapie

Durch die Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors Durvalumab zur Gemcitabin/Cisplatin wurde die Ansprechrates gesteigert sowie die progressfreie und die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert. In der frühen Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen fest.

Pembrolizumab ist ein weiterer Anti-PD-L1-Inhibitor. Daten von Phase-III-Studien zu Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Systemische Erstlinientherapie fortgeschrittener biliärer Tumoren mit Immuncheck-point-Inhibitoren**

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (OR <sup>4</sup> )	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
TOPAZ-1 [6]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Durvalumab	810	17,1 vs 24,4 <sup>6</sup> 1,59 <sup>7</sup> p = 0,009	5,7 vs 7,2 0,76 <sup>7</sup> p = 0,0005	10,9 vs 12,6 0,77 p = 0,0008
KEYNOTE 966 [7]	nicht resektabel, nicht vorbehandelt	Cisplatin / Gemcitabin	Cisplatin / Gemcitabin + Pembrolizumab	1069	28,4 vs 29,3 <sup>6</sup> 1,0 <sup>7</sup> n. s.	5,6 vs 6,5 0,87 <sup>7</sup> p = 0,035	10,9 vs 12,7 0,83 p = 0,007

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate, in % nach RECIST-Kriterien; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, Median Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup>Hazard Ratio für für Neue Therapie;

Aufgrund der Daten aus der KEYNOTE 966-Studie wurde Durvalumab von der FDA im Oktober 2023, von der EMA im Dezember 2023 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die vom G-BA festgelegte ZVT entsprach dem bisherigen Standard. Dieser hat sich durch die Zulassung von Durvalumab geändert. Aktueller Standard ist

- Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin Fluoropyrimidin: 5-FU, Capecitabin

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie KEYNOTE 966. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Finaler Datenschnitt war der 15. Dezember 2022.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4].

##### 4. 3. Endpunkte

###### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidivierten/refraktären biliärem Tumoren. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war der primäre Endpunkt von KEYNOTE 966. Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,83; Median 1,8 Monate). Der Effekt ist nachhaltig: nach 24 Monaten wurde der Anteil von überlebenden Pat. mit 24,9% im Pembrolizumab- und mit 18,1% im Placebo-Arm berechnet.

#### **4. 3. 2. Morbidität**

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE 966. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,87; Median 0,9 Monate).

Die Ansprechrate wurde durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert.

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

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Veränderungen.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in KEYNOTE 866 bei 79% der Pat. im Pembrolizumab- und bei 75% im Placebo-Arm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 26,1% im Pembrolizumab- versus 22,8% im Placebo-Arm.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die Abwägung der Effekte ist im wesentlichen nachvollziehbar. Die Nebenwirkungen werden nicht immer klar von Krankheitssymptomen differenziert.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

#### **5. Kombinationstherapie**

Pembrolizumab wird regelhaft in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin eingesetzt.

#### **6. Klinische Bewertung des Nutzens**

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1      Pembrolizumab:                      1

#### **7. Diskussion**

Mit der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin wurde der zweite Immuncheckpoint-Inhibitor in die Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren eingeführt. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Dem Vorgehen bei Leitlinien und der bisherigen Praxis des AMNOG-Verfahrens folgend ist der aktuelle Standard die Kombination von Durvalumab / Cisplatin / Gemcitabin. Allerdings fehlt hier eine direkt vergleichende Studie.

#### Indirekter Vergleich

Die Studien TOPAZ-1 und KEYNOTE 966 sind nicht völlig identisch. In TOPAZ-1 wurde vorwiegend Pat. aus dem asiatischen Raum rekrutiert, während KEYNOTE eine größere Diversität aufweist. In KEYNOTE 966 konnte die Chemotherapie mit Gemcitabin nach den ersten 8 Zyklen fortgesetzt werden. Auch ist der Verlauf der Überlebenskurven unterschiedlich. Während in TOPAZ-1 die Kurven erst nach 6 Monaten divergieren, zeigt sich in KEYNOTE 966 bereits frühzeitig ein Unterschied.

Dennoch sind die Ergebnisse ähnlich, siehe Tabelle 2. Entscheidend für den Einsatz von Durvalumab oder Pembrolizumab ist der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit. Ein signifikanter Einfluss auf die Lebensqualität ist nicht dokumentiert. Die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um einen Median von 0,9 Monate ist klinisch wenig relevant.

#### Expression von PD-L1

Weder in TOPAZ-1 noch in KEYNOTE 966 ist die Expression von PD-L1 prädiktiv für das Ansprechen. Hierin unterscheiden sich die biliären Tumoren von den meisten anderen soliden Karzinomen. Neue Marker sind dringend erforderlich, um die relativ kleine Gruppe von Pat. zu identifizieren, die auch langfristig von der Immuntherapie profitieren können.

### **8. 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. AWMF S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome, August 2023. [AWMF Leitlinienregister](#)
3. Sinn M et al.: Biliäre Karzinome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2024. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@\\_@guide-line/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/maligne-biliaere-tumoren/@_@guide-line/html/index.html)
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH et al.: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 362:1273–1281, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa0908721](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908721)
5. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A et al.: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer 103:469–474, 2010. DOI: [10.1038/sj.bjc.6605779](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605779)
6. Oh, DY, He AR, Qin S et al.: Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. N Engl J Med June 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200015>
7. Kelley RK, Ueno M, Yoo C et al.: Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 401:1853-1865, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)