IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 509

Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A17-06
Version: 1.0
Stand: 10.05.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.02.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Daniela Preukschat
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Sonja Schiller
- Christoph Schürmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pembrolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

[1] Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **vi**
Abbildungsverzeichnis ..... **viii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **x**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **1**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
2 Nutzenbewertung **3**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **3**
2.2 Fragestellung **11**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **12**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 12
2.3.2 Studiencharakteristika 13
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **24**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 24
2.4.2 Verzerrungspotenzial 25
2.4.3 Ergebnisse 27
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 34
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **35**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 40
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **44**
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **46**
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) 46
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) 47
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien 47
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse 48
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung 50
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung 50
2.7.2.3.2 Studienpool 52

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 52
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population ... 52
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial ... 53
2.7.2.4.3 Ergebnisse ... 54
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 59
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 59
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen ... 59
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 60
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 60
2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 61
2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 61
2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 61
2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 62
2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 62
2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 62
3 Kosten der Therapie ... 63
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) ... 63
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 63
3.1.2 Therapeutischer Bedarf ... 63
3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 63
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 67
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... 67
3.2.1 Behandlungsdauer ... 68
3.2.1.1 Verbrauch ... 69
3.2.2 Kosten ... 69
3.2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 70
3.2.4 Jahrestherapiekosten ... 70

3.2.5 Versorgungsanteile ... 71
3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... 71
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 73
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 73
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 73
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 74
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 75
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 77
5 Literatur ... 79
Anhang A – Ergebnisse der Gesamtpopulation ... 83
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024 (Gesamtpopulation) ... 93
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für Gesamtpopulation vorhanden) 107
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ... 114

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 4
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab 11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie 12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie 14
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie 16
Tabelle 8: Ergebnisse der Befragung des pU zur Therapierationale von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 (Gesamtpopulation) 20
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie 22
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie 24
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) 25
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) 26
Tabelle 13: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) 28
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) 37
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (relevante Teilpopulation) 41
Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 44
Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 73
Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 74
Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient 75
Tabelle 20: Platinbasierte Kombinationschemotherapie im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 024 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) 83

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 84
Tabelle 22: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 86
Tabelle 23: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 87
Tabelle 24: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 91
Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 107
Tabelle 26: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 109
Tabelle 27: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 111
Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) ... 113

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) 93
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Gesamtpopulation) 93
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation) 94
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (Gesamtpopulation) 94
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (Gesamtpopulation).. 95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Obstipation (Gesamtpopulation) 95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen (Gesamtpopulation) 96
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Dysphagie (Gesamtpopulation) 96
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie (Gesamtpopulation) 97
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Alopezie (Gesamtpopulation) 97
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Gesamtpopulation) 98
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Gesamtpopulation) 98
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Gesamtpopulation) 99
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Gesamtpopulation) 99
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) (Gesamtpopulation) 100
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) (Gesamtpopulation) 100
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Gesamtpopulation) 101
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation) 101
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte UE (Gesamtpopulation) 102
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte SUE (Gesamtpopulation) 102
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation) 103
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (Gesamtpopulation) 103
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve SOC der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) (Gesamtpopulation) 104
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE) 104

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE) (Gesamtpopulation) 105
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) (Gesamtpopulation) 105
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Gesamtpopulation) 106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
MID	Minimal important Difference
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician’s Choice (Behandlung nach Wahl des Arztes)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.02.2017 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.02.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Die Tumore der Patienten sollen Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von mindestens 50 % exprimieren (im Folgenden bezeichnet als TPS ≥ 50 %). Zudem sollen die Tumore keine aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: ▪ **Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* ▪ **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) *oder* ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) aus. Allerdings führt er in seiner Beschreibung der Fragestellung nicht aus, dass die Behandlung mit carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie beschränkt ist. Diese vom G-BA definierte Einschränkung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Ergebnisse

Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie wird die Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte Zulassungsstudie zum Vergleich von Pembrolizumab und einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1 Expression: TPS ≥ 50 %). Die Patienten sollten im Tumor keine aktivierende EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation aufweisen und sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für 4 bis 6 Zyklen eine von 5 möglichen verschiedenen platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder Carboplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder Paclitaxel).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Grundsätzlich wurde die Behandlung durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen beschränkt. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung erlaubt.

Relevante Teilpopulation der Studie

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit

nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime und die jeweilige Dosis sollten jedoch vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Dadurch war es möglich zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die gemäß der Arzneimittel-Richtlinie behandelte Patienten enthält.

Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie KEYNOTE 024 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach, indem er die Ergebnisse einer retrospektiven Befragung zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie präsentiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die folgenden Patienten:

- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Teilpopulation, welche mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen. Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 024 als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig, für alle anderen Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese 8 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesen nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. Für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

- Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responderkriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Responderkriterium 10 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese Komponenten der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und kognitive Funktion, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese 3 Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese 3 Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

- Spezifische UE
  - Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

    Für die Endpunkte Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zeigen für alle 3 Endpunkte zu immunvermittelten Nebenwirkungen einen Effekt zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.
  - Weitere spezifische UE

    Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zeigen für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Effekte zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigt sich jeweils ein Effekt

zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Hinzu kommen weitere Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und in der Kategorie Nebenwirkungen beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Für die immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigen für die immunvermittelten Nebenwirkungen und einzelne spezifische UE einen Nachteil für Pembrolizumab. Es ist unklar, wie sich die Effekte der immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE in der relevanten Teilpopulation darstellen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese die positiven Effekte von Pembrolizumab bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gänzlich infrage stellen, sodass für die Kategorie Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation insgesamt von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ausgegangen wird.

Da keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vorliegen, besteht eine Unsicherheit, ob auch in dieser Population Effektmodifikationen vorliegen. Für die Gesamtpopulation zeigen sich für das Gesamtüberleben ein Hinweis und für 3 weitere Endpunkte jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht. Dies würde in der Gesamtpopulation zu einer separaten Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen führen. Da unklar bleibt, welche Rolle die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in der relevanten Teilpopulation spielt und zusätzlich grundsätzliche Unsicherheiten über die Auswahl der relevanten Teilpopulation bestehen, ist auf Basis der vorliegenden Daten die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: ▪ **Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* ▪ **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) *oder* ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel **Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2:** ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei erwachsenen Patienten. Die Tumore der Patienten sollen Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von mindestens 50 % exprimieren (im Folgenden bezeichnet als TPS ≥ 50 %). Zudem sollten die Tumore keine aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors (EGFR) oder der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: ▪ **Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* ▪ **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) *oder* ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert. b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer	

Der pU folgt grundsätzlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) aus.

Allerdings führt er in seiner Beschreibung der Fragestellung nicht aus, dass die Behandlung mit carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie beschränkt ist (siehe auch Abschnitt 2.7.1). Diese vom G-BA definierte Einschränkung wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Das entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 19.12.2016)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.01.2017)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 03.01.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 22.02.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie

Studie	**Studienkategorie**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**
KEYNOTE 024	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie wird die Studie KEYNOTE 024 herangezogen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
KEYNOTE 024	RCT, offen, parallel, cross-over[b]	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1 exprimierende Tumore (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, und ECOG ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie[c]	Pembrolizumab (N = 154) platinbasierte Chemotherapie[d] (N = 151) Davon relevante Teilpopulation[e]: Pembrolizumab (n = 109) platinbasierte Chemotherapie (n = 107)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens[f] oder der maximalen Anzahl an erlaubten Zyklen[g] Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	142 Zentren in 16 Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 09/2014–05/2016[h]	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Patienten im Vergleichsarm konnten bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung in den Pembrolizumab-Arm wechseln.
c: Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten haben.
d: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie konnten zudem nach der Beendigung von mindestens 4 Zyklen mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed oder Carboplatin + Paclitaxel eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen.
e: Die relevante Teilpopulation schließt Patienten aus, die gemäß der Ergebnisse der TPC-Befragung des pU nicht entsprechend der Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin behandelt wurden
f: Patienten im Pembrolizumab-Arm durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen (oder bei partiellem Ansprechen bzw. stabiler Erkrankung nach Erreichen der maximalen Zyklenzahl) unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass nur ein Patient die „second course phase“ erreicht hat.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

g: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen, diese Zyklenanzahl wurde von keinem Patienten erreicht. Für die platinbasierten Kombinationschemotherapien ist der jeweiligen Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen. Im Rahmen der Studie wurden 4 bis maximal 6 Zyklen für die jeweilige Therapie angewendet.

h: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der zweiten Interimsanalyse (09.05.2016) beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patienten im Vergleichsarm wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie

Studie	**Intervention**	**Vergleich**
KEYNOTE 024	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation)	platinbasierte Kombinationschemotherapie[a] für 4 bis 6 Zyklen: ▪ Cisplatin 75 mg/m² i. v. (als 6- bis 8-stündige Infusion) alle 3 Wochen + ▫ Pemetrexed 500 mg/m² i.v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder ▫ Gemcitabin 1250 mg/m² i. v. (als 30-minütige Infusion) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus ▪ Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min i. v. (AUC-abhängig, als 30- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen + ▫ Pemetrexed 500 mg/m² i.v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder ▫ Paclitaxel 200 mg/m² i.v. (als 2-stündige Infusion) alle 3 Wochen[b] oder ▫ Gemcitabin 1250 mg/m² i. v. (als 30-minütige Infusion) an Tag 1 und 8 eines 3-wöchigen Zyklus Anwendung gemäß Fachinformation
	Vorbehandlung: ▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein **Nicht erlaubte Vorbehandlung:** ▪ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC **Begleitbehandlung:** ▪ Medikamente, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind **Eingeschränkt erlaubte Begleitbehandlung:** ▪ Strahlentherapie bei einzelnen Läsionen,wenn diese keine nach RECIST definierte Zielläsion darstellt und nicht der Tunorkontrolle dient **Nicht erlaubte Begleitbehandlung:** ▪ andere Immuntherapien als Pembrolizumab ▪ andere Chemotherapien ▪ operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie ▪ Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

a: Carboplatin + Pemetrexed und Cisplatin + Pemetrexed waren nur für Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erlaubt (gemäß Fachinformation). Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie konnten zudem nach der Beendigung von mindestens 4 Zyklen mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed oder Carboplatin + Paclitaxel eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen.
b: Die Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use von Carboplatin [3] erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung der vorgegebenen Dosierung.
AUC: Area under the curve; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren (stark positive PD-L1 Expression: TPS ≥ 50 %). Die Patienten sollten im Tumor keine aktivierende EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation aufweisen und sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Leistungsstatus 0 oder 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Die Bestimmung des PD-L1 Status des Tumorgewebes erfolgte in der Studie KEYNOTE 024 mittels Immunhistochemie an formalinfixierten Gewebeproben, die entweder zum Zeitpunkt der Diagnose oder nach der Diagnose der metastasierenden Erkrankung entnommen wurden. Eine Bestimmung an Gewebeproben aus Biopsien, die vor einer neoadjuvanten oder adjuvanten Therapie entnommen wurden, war nicht erlaubt. Zur Bestimmung der PD-L1 Expression wurde das Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3) verwendet. Es wurde der prozentuale Anteil von Zellen bestimmt, die eine positive Membranfärbung für PD-L1 aufwiesen, wobei eine Mindestzahl von 100 Zellen vorliegen musste.

Der Ausschluss von Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen oder ALK-Translokation im Tumor bezieht sich laut pU auf die Mutationen, welche für den Zugang zu einer Behandlung mit den Tyrosinkinaseinhibitoren Erlotinib, Gefitinib, oder Afatinib nachgewiesen werden müssen. Ein Nachweis einer Testung für diese Mutationen war für alle Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und für Personen, in denen die Testdurchführung klinisch empfohlen wurde, vorzulegen. Details zur Testung sind nicht aufgeführt.

Die in der Studie KEYNOTE 024 untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in der vorliegenden Fragestellung.

Die Patienten wurden stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0, 1) randomisiert. Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten auf den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie).

Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. Patienten im Vergleichsarm erhielten alle 3 Wochen für 4 bis 6 Zyklen eine von 5 möglichen verschiedenen platinbasierten Kombinationschemotherapien. Die Entscheidung, welche spezifische Kombinationschemotherapie verabreicht werden sollte, wurde vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt. Anschließend an die Chemotherapie wurde (nur wenn noch keine Progression vorlag) eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bei Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie stark empfohlen. 46 (37 %) der Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten im Vergleichsarm solch eine Erhaltungstherapie.

Die platinbasierten Kombinationschemotherapien wurde ohne relevante Abweichung von der Zulassung verabreicht [5-8]. Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin liegen weder in der Fachinformation [9] noch in der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use [3] Angaben vor. In der Studie KEYNOTE 024 wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Vor- und Begleitbehandlungen wurden in beiden Studienarmen ebenfalls gemäß Zulassungen gegeben.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Grundsätzlich wurde die Behandlung durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen beschränkt, diese maximale Anzahl wurde im Pembrolizumab-Arm von keinem Patienten erreicht, im Vergleichsarm von 29 (19,3 %) Patienten.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel der Behandlung von der Vergleichs- zur Prüfintervention war bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung erlaubt. Insgesamt wechselten 66 (43,7 %) der Patienten aus dem Vergleichsarm während der Studie bis zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse in den Pembrolizumab-Arm. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie lag im Vergleichsarm bei 16,6 % (zusätzlich zu den Wechslern in den Pembrolizumab-Arm) und im Pembrolizumab-Arm bei 22,7 %. Details zu

den Folgebehandlungen sind im Dossier des pU nicht aufgeführt. Diese Angaben wären aber im Dossier zu einer Beschreibung der im jeweiligen Arm angewendeten Therapiestrategien notwendig.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie KEYNOTE 024

Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 024 (N = 151) wurden 68 % (N = 103) der Patienten mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie und 31 % (N = 47) mit einer cisplatinbasierten Kombinationschemotherapie behandelt. Die Verteilung der 5 möglichen Kombinationschemotherapien in der Gesamtpopulation ist in Tabelle 20 dargestellt. Für die Teilpopulation liegen hierzu keine Informationen vor.

Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden [3]. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime und die jeweilige Dosis sollten jedoch vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Patienten, die eine platinbasierte Therapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Setting erhalten haben, durften nicht nochmals mit der gleichen Kombinationschemotherapie im Vergleichsarm behandelt werden, es sei denn, es lag eine bekannte Kontraindikation gegen die alternative Therapieoption vor.

Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie KEYNOTE 024 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach, indem er in Modul 4 A die Ergebnisse einer retrospektiven Befragung zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie präsentiert (vom pU als Treatment of Physician’s Choice [TPC] Befragung bezeichnet). Diese retrospektive Befragung wurde nur für diejenigen Patienten durchgeführt, welche vor Randomisierung vom Prüfarzt einer carboplatinbasierten Chemotherapie zugeordnet worden waren (N = 202). Für 199 (98,5 %) dieser 202 Patienten lagen Ergebnisse der TPC-Befragung vor. Nach Ermessen der Prüfärzte waren gemäß der retrospektiven Befragung von diesen Patienten zu Studienbeginn 74 Patienten (37,2 %) nicht für eine Chemotherapie mit Cisplatin geeignet (siehe Tabelle 8). 125 (62,8 %) der Patienten waren eigentlich für eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin geeignet. Die Entscheidung, dennoch eine carboplatinhaltige Chemotherapie einzusetzen, war hier durch andere Gründe bedingt (Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin, Carboplatin ist Therapiestandard in der Praxis und andere Gründe). Die folgende Tabelle beschreibt die Ergebnisse der Befragung im Detail.

Tabelle 8: Ergebnisse der Befragung des pU zur Therapierationale von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 (Gesamtpopulation)

Antworten der TPC-Befragung zur Therapierationale einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie im Rahmen der KEYNOTE 024	**Randomisierte Patienten N (%[a])**
Patienten, die vor Randomisierung einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie zugeordnet wurden	202
Patienten, für die Ergebnisse der Befragung vorliegen[b]	199
Nach Ermessen des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet	125 (62,8)
Gründe, weshalb der Patient trotz Eignung für Cisplatin im Rahmen der Studie eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhalten sollte:	
▫ Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin	41 (32,8)
▫ Carboplatin ist Therapiestandard in der Praxis	82 (65,6)
▫ Andere Gründe[c]	24 (19,2)
Nach Ermessen des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet[d]	74 (37,2)

a: Die Auswahl mehrerer Gründe für eine Therapierationale war laut pU im Rahmen der Befragung zulässig, daher überschreiten die prozentualen Angaben 100 %.
b: Die TPC-Befragung wurde retrospektiv für die Studie KEYNOTE 024 durchgeführt, Informationen über die Therapierationale konnten laut pU für drei Patienten nicht ermittelt werden. Die Rücklaufquote beträgt 98,5 %.
c: Andere Gründe im Rahmen der Befragung waren laut pU z. B. Patientenpräferenz, kürzere Administrationsdauer von Carboplatin oder älterer Patient.
d: Als Begründung, weshalb Patienten nicht für eine cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie geeignet waren, wurden laut pU unter anderem Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Beeinträchtigungen des Gehörs oder Anfälligkeit für Übelkeit und Erbrechen angegeben. Die genannten Gründe sind laut pU in Übereinstimmung mit den beschriebenen Kontraindikationen der Fachinformation von Cisplatin, den Angaben der Arzneimittel-Richtlinie zum Off-Label-Use von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien bei NSCLC und den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien zur Erstlinientherapie bei NSCLC [3,7,10,11].
NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes

Die Ergebnisse der Befragung zeigen somit, dass nicht alle Patienten in der Studie KEYNOTE 024 entsprechend der Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie behandelt wurden. Folglich ist nur eine Teilpopulation der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Relevante Teilpopulation der Studie

Die Entscheidung darüber, welche Therapie die Patienten in der Studie erhalten sollen, wenn sie dem Vergleichsarm zugeteilt würden, sollte bereits vor Randomisierung getroffen werden. Aus diesem Grund ist es möglich, zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 heranzuziehen, die gemäß der Arzneimittel-Richtlinie behandelte Patienten enthält. Aufgrund dieses Studiendesigns bleibt die Randomisierung auch für die Teilpopulation erhalten.

Der pU legt eine Subgruppenanalyse nach der vom Prüfarzt vor Randomisierung zugeteilten Behandlung (und Begründung hierzu) vor (Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten). Der pU unterscheidet hierbei zwischen Patienten, die eine zulassungsgemäße oder begründete Off-Label-Behandlung mit einer Chemotherapie erhalten haben und solchen Patienten, die Carboplatin aus anderen Gründen bekamen (z. B. Carboplatin ist Therapiestandard in der Praxis oder Patientenpräferenz, kürzere Administrationsdauer von Carboplatin oder älterer Patient [siehe Tabelle 8]). Sowohl Patienten, die nach Ermessen des Prüfarztes zum Zeitpunkt der Randomisierung nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet waren als auch Patienten, die zwar für eine Therapie mit Cisplatin geeignet gewesen wären, allerdings Carboplatin wegen des besseren Nutzen-Risiko-Profils bekommen haben, werden vom pU für die begründete Off-Label-Anwendung in Betracht gezogen.

Die relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm), die dieser Subgruppe entnommen wurde, enthält somit folgende Patienten:

- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten

Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Teilpopulation, welche mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie [3] für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen. Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
KEYNOTE 024	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Behandlungsende (außer wegen Progression): alle 3 Monate bis zur Progression nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 2 Monate bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	zur Behandlungswoche 0, 3 und 6 und anschließend alle 9 Wochen, bei Behandlungsende und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	zur Behandlungswoche 0, 3 und 6 und anschließend alle 9 Wochen, bei Behandlungsende und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	zur Behandlungswoche 0, 3 und 6 und anschließend alle 9 Wochen, bei Behandlungsende und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Nebenwirkungen	
UE	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
SUE und immunvermittelte UE	bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat) anschließend: nur Erfassung von als behandlungsassoziiert eingeschätzten SUE
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Nur das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Nebenwirkungen, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung (zuzüglich 30 Tage bzw. für schwerwiegende UE [SUE] 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. der

Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakteristika der Studienpopulation sind nur für die Gesamtpopulation der Patienten in der Studie KEYNOTE 024 verfügbar und werden im Anhang A (Tabelle 21) dargestellt.

Die in die Studie KEYNOTE 024 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 64 Jahre alt. Etwa 40 % der Patienten waren Frauen. Etwa 80 % der Patienten waren Weiße, der Anteil asiatischer Patienten lag bei ca. 15 %. Zwei Drittel der Patienten wiesen einen ECOG-Leistungsstatus von 1 auf, die anderen Patienten von 0. Fast alle Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV. Die meisten Patienten hatten keine Hirnmetastasen. Im Pembrolizumab-Arm war der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch niedriger als im Vergleichsarm, zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse hatten 80 (51,9 %) der Patienten im Pembrolizumab-Arm und 106 (70,7 %) der Patienten im Vergleichsarm die Studienbehandlung abgebrochen. Die beiden häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren die Krankheitsprogression und UE.

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu diesen Charakteristika vor.

Studienverlauf

Angaben zur mittleren und medianen Behandlungsdauer der Patienten sind nur für die Gesamtpopulation der Patienten in der Studie KEYNOTE 024 verfügbar und werden im Anhang A (Tabelle 22) dargestellt. Für die relevante Teilpopulation sind keine Angaben verfügbar.

Die mediane Behandlungsdauer war für die Gesamtpopulation in der Studie KEYNOTE 024 im Pembrolizumab-Arm mit 7,0 Monaten doppelt so lang wie im Vergleichsarm (3,5 Monate). Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression und UE sowie die unterschiedlich vorgegebene maximale Behandlungsdauer (Pembrolizumab-Arm: 35 Zyklen, Vergleichsarm: 4 bis 6 Zyklen) zurückzuführen (Tabelle 22). In Modul 4 A sind für den Vergleichsarm als mediane Behandlungsdauer diskrepante Angaben zu Modul 5 zu finden (6,4 Monate statt 3,5 Monate). Es besteht zudem aufgrund fehlender Angaben im Dossier Unklarheit ob im Vergleichsarm die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed mit zur Behandlung gezählt wurde oder das Erreichen der maximalen Anzahl von 4 bis 6 Zyklen als Ende der Behandlung erfasst wurde.

Im Dossier liegen auch für die Gesamtpopulation keine Angaben zu Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Vermutlich sind die Unterschiede in Behandlungs- und Beobachtungsdauern (mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben) ähnlich, da die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen SUE) jeweils bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation (bzw. bei

Behandlungsende vor Progression bis zur Progression) erhoben werden sollten. Für SUE betrug die Nachbeobachtung entweder 90 Tage oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde, je nachdem, was zuerst auftrat.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 024	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUE
  - Abbruch wegen UE
  - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte stimmt mit der Auswahl des pU überein.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten für die relevante Teilpopulation zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Studie	**Endpunkte**										
	Gesamtüberleben	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)**	**Immunvermittelte UE**	**Immunvermittelte SUE**	**Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)**	**Weitere spezifische UE**
KEYNOTE 024	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein[a]	nein[a]	nein[a]	nein[a]

a: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Studie		**Endpunkte**										
	Studienebene	**Gesamtüberleben**	**Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)**	**Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC30)**	**SUE**	**Abbruch wegen UE**	**Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)**	**Immunvermittelte UE**	**Immunvermittelte SUE**	**Immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)**	**Weitere spezifische UE**
KEYNOTE 024	N	N	H[a, b, c]	H[a, b, c]	H[a, b, c]	H[b]	H[a]	H[b]	–[d]	–[d]	–[d]	–[d]

a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
b: hoher Anteil an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung
c: unklarer Anteil fehlender Werte in Teilpopulation
d: keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-LC13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der relevanten Teilpopulation als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU (bezogen auf die Gesamtpopulation) überein, wenn auch mit unterschiedlicher Begründung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial in der relevanten Teilpopulation wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und dem hohem Anteil an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Für die Teilpopulation kommt gegenüber der Gesamtpopulation noch hinzu, dass Unklarheit über den Anteil fehlender Werte besteht. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial in der Gesamtpopulation für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (SUE und schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) ist das Verzerrungspotenzial für die relevante Teilpopulation wegen hoher Anteile an Beobachtungen mit potenziell informativer Zensierung als hoch anzusehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung

ebenfalls hoch. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte in der Gesamtpopulation aufgrund der potenziell informativen Zensierung ebenso als hoch ein.

Zu immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte entfällt daher. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte (bezogen auf die Gesamtpopulation) wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch einschätzt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit cisplatin- oder carboplatinbasierter Chemotherapie bei Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) zusammen. Die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation wurden den vom pU im Modul 4 A präsentierten Subgruppenanalysen des Merkmals „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten“ entnommen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind für die relevante Teilpopulation nicht verfügbar.

Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden im Anhang A und Anhang B ergänzend dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
KEYNOTE 024					
Mortalität					
Gesamtüberleben	109	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (27,5)	107	12,6 [9,4; n. b.] 44 (41,1)	0,57 [0,36; 0,92]; 0,020
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	n. e. [9,9; n. b.] 28(26,2)	105	6,2 [4,2; n. b.] 41 (39,0)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,012
Fatigue	107	3,5 [1,4; 9,6]; 53 (49,5)	105	2,4 [1,4; 3,5] 64 (61,0)	0,69 [0,47; 1,00]; 0,049
Schlaflosigkeit	107	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (26,2)	105	6,5 [4,2; n. b.] 40 (38,1)	0,58 [0,35; 0,94]; 0,028
Schmerzen	107	7,6 [3,5; 11,8] 49 (45,8)	105	4,5 [3,4; 6,4] 53 (50,5)	0,68 [0,46; 1,03]; 0,067
Appetitverlust	107	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (28,0)	105	4,6 [3,5; 9,9] 45 (42,9)	0,50 [0,31; 0,81]; 0,004
Diarrhoe	107	n. e. [12,5; n. b.] 23 (21,5)	105	n. e. [7,1; n. b.] 29 (27,6)	0,60 [0,34; 1,05]; 0,073
Übelkeit und Erbrechen	107	15,9 [15,9; n. b.] 28 (26,2)	105	4,9 [1,5; 7,2] 46 (43,8)	0,38 [0,24; 0,62]; < 0,001
Obstipation	107	n. e. [7,6; n. b.] 33 (30,8)	105	4,4 [1,4; 8,3] 47 (44,8)	0,50 [0,32; 0,79]; 0,003
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Dyspnoe	107	9,7 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	4,0 [2,2; 5,6] 49 (46,7)	0,83 [0,55; 1,26]; 0,381
Schmerzen (Brust)	107	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (18,7)	105	n. e. [7,1; n. b.] 28 (26,7)	0,60 [0,33; 1,07]; 0,084
Schmerzen (Arm/Schulter)	107	11,8 [11,8; n. b.] 31 (29,0)	105	8,3 [7,8; n. b.]; 28 (26,7)	0,82 [0,48; 1,39]; 0,459
Schmerzen (andere)	107	7,6 [5,1; 12,6] 45 (42,1)	105	6,1 [3,4; 8,3] 46 (43,8)	0,72 [0,47; 1,10]; 0,126
Husten	107	n. e. [8,5; n. b.] 30 (28,0)	105	8,2 [5,8; 12,2] 35 (33,3)	0,64 [0,38; 1,06]; 0,085

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
Hämoptoe	107	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (6,5)	105	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (12,4)	0,38 [0,15; 0,97]; 0,042
Alopezie	107	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (8,4)	148	3,4 [1,9; 5,8] 50 (47,6)	0,09 [0,04; 0,19]; < 0,001
Dysphagie	107	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (16,8)	105	12,2 [6,5; n. b.] 31 (29,5)	0,42 [0,23; 0,76]; 0,004
Mundschmerzen	107	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (17,8)	105	7,2 [4,9; n. b.] 36 (34,3)	0,31 [0,17; 0,55]; < 0,001
periphere Neuropathie	107	13,8 [10,0; n. b.] 29 (27,1)	105	5,7 [3,9; 7,4] 45 (42,9)	0,47 [0,29; 0,75]; 0,002
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
Responderkriterium 10 Punkte	107	9,7 [3,5; n. b.] 42 (39,3)	105	3,7 [1,4; 4,8] 56 (53,3)	0,61 [0,40; 0,92]; 0,018
Responderkriterium 7 Punkte	107	3,6 [1,4; n. b.] 50 (46,7)	105	1,9 [1,4; 3,7] 61 (58,1)	0,68 [0,46; 1,01]; 0,055
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[c]					
globaler Gesundheitsstatus	107	7,8 [3,4; n. b.] 45 (42,1)	105	3,0 [1,8; 4,2] 52 (49,5)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,079
emotionale Funktion	107	n. e. [11,8; n. b.] 28 (26,2)	105	10,7 [5,5; n. b.] 35 (33,3)	0,60 [0,36; 1,00]; 0,052
kognitive Funktion	107	15,4 [5,5; n. b.] 42 (39,3)	105	4,6 [2,8; n. b.] 45 (42,9)	0,71 [0,47; 1,10]; 0,123
körperliche Funktion	107	8,5 [3,5; n. b.] 47 (43,9)	105	1,8 [1,4; 3,7] 62 (59,0)	0,48 [0,32; 0,71]; < 0,001
Rollenfunktion	107	n. e. [3,5; n. b.] 40 (37,4)	105	4,0 [1,9; 6,1] 54 (51,4)	0,56 [0,37; 0,85]; 0,006
soziale Funktion	107	n. e. [7,6; n. b.] 36 (33,6)	105	2,2 [1,4; 4,0] 56 (53,3)	0,42 [0,27; 0,64]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	109	0,2 [0,1; 0,4] 104 (95,4)	106	0,1 [0,1; 0,2] 102 (96,2)	–
SUE	109	12,4 [6,2; n. b.] 47 (43,1)	106	n. e. [3,7; n. b.] 49 (46,2)	0,87 [0,58; 1,30]; 0,503
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	109	7,6 [4,2; n. b.] 56 (51,4)	106	1,4 [1,1; 2,1] 75 (70,8)	0,49 [0,34; 0,70]; < 0,001
spezifische UE					
immunvermittelte UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
immunvermittelte SUE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
immunvermittelte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden				
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[d]**
Abbruch wegen UE	109	12 (11,0)	106	19 (17,9)	0,61 [0,31; 1,20]; 0,154

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin +Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial), p-Wert aus Wald-Test
c: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.
d: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [12]])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Aus den vorliegenden Daten können für das Gesamtüberleben maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab auf Basis der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024 vor, ohne zu berücksichtigen, dass für einen Teil der Patienten, die eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie erhielten, dies nicht den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach (siehe auch Abschnitt 2.3.2). Für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung präsentiert der pU in Modul 4 A zwar Ergebnisse in Form von Subgruppenanalysen, leitet daraus aber keinen Zusatznutzen für diese Teilpopulation ab. Eine zusammenfassende Beschreibung, inwieweit die Bewertung der Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung (auf Basis der relevanten Teilpopulation) von derjenigen des pU abweicht, findet sich am Ende dieses Abschnitts.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede zeigen.

Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese 8 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für die Endpunkte Fatigue, Schlaflosigkeit und Hämoptoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesen nicht

schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkten aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für diese drei Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für keinen weiteren Endpunkt der Symptomatik belegt.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung zeigt sich für das Responderkriterium 7 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Responderkriterium 10 Punkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich insgesamt für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diese 3 Komponenten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und kognitive Funktion, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese 3 Endpunkte nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist für diese Endpunkte damit nicht belegt.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Spezifische UE

Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Immunvermittelte UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind in Anhang A, Tabelle 23 dargestellt. Es zeigt sich für alle 3 Endpunkte zu immunvermittelten UE ein Effekt zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Weitere spezifische UE

Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind in Anhang A, Tabelle 23 dargestellt. Es zeigen sich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Effekte zugunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie. Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigt sich jeweils ein Effekt zuungunsten von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.

Vergleich mit der Bewertung der Ergebnisse durch den pU auf Basis der Gesamtpopulation

Für den Großteil der Endpunkte stimmt die Einschätzung zum Zusatznutzen mit der des pU überein. Nur für die Endpunkte Fatigue (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responsekriterium 10 Punkte) und globaler Gesundheitsstatus (EORTC-QLQ-C30) leitet der pU auf Basis der Gesamtpopulation jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten

Kombinationschemotherapie ab, während in der vorliegenden Nutzenbewertung ein Zusatznutzen für diese Endpunkte als nicht belegt gilt.

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der pU leitet für die Gesamtpopulation hier jeweils einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie ab. Für die Auswahl weiterer spezifischer UE liegen im Dossier keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, für die Gesamtpopulation leitet der pU für spezifische UE sowohl mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden als auch mehrere Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung sind die folgenden Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (nicht Ostasien, Ostasien)
- Raucherstatus (aktiv, ehemalig, nie)
- Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial)
- Hirnmetastasen (ja, nein)

Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier jedoch keine Subgruppenanalysen vor. Im Anhang A (Tabelle 24) werden die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Subgruppenergebnisse zu den relevanten Subgruppenmerkmalen für die Gesamtpopulation dargestellt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Für alle anderen Endpunkte werden aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und der potenziell informativen Zensierung nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Zudem werden Subgruppenergebnisse nur dann dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Der pU nimmt eine Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation vor. Für die Gesamtpopulation betrachtet der pU für keine der von ihm herangezogenen Endpunkte Subgruppenergebnisse für die endpunktbezogene Ableitung des Zusatznutzens. In Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.2.1) des Dossiers beschreibt der pU, dass sich in den Subgruppenanalysen

für Gesamtüberleben weder Hinweise noch Belege für Effektmodifikationen zeigen, obwohl für das Merkmal Geschlecht für diesen Endpunkt ein Hinweis (p = 0,089) auf eine Effektmodifikation vorliegt. In den Subgruppen zeigt sich für Männer ein Vorteil für das Gesamtüberleben, für Frauen nicht. Zudem liegen für das Merkmal Geschlecht für 3 weitere Endpunkte (Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen [Brust] und Emotionale Funktion) Belege auf Effektmodifikation vor. Dabei wird jeweils bei Männern ein Effekt beobachtet, bei Frauen nicht.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Pembrolizumab im Vergleich mit einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) folgende Bewertungen:

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben,
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion,
- ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Für immunvermittelte UE, für die sich in der Gesamtpopulation ein höherer Schaden zeigt, liegen für die Teilpopulation keine Daten vor. Ebenso liegen für spezifische UE für die sich in der Gesamtpopulation sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab zeigen, für die Teilpopulation keine Daten vor.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13, die einen Zusatznutzen zeigen, handelt, hängt von der Schwere des jeweiligen Symptoms ab. Um die Schwere dieser Symptome einschätzen zu können, wurden die in der Studie KEYNOTE 024 erfassten Ergebnisse zu häufigen UE nach CTCAE-Schweregraden herangezogen. Diese liegen nur für die Gesamtpopulation vor (siehe Anhang C). Auf die gesamte Studienpopulation bezogen waren die entsprechenden UE aber überwiegend nicht schwer (CTCAE-Grade 1 und 2). Die Ergebnisse der Symptome werden dementsprechend der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Diese Einordnung weicht für die Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathie von der Einschätzung des pU ab (siehe Abschnitt 2.7.2.8.2).

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende /nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da kein Nachweis für eine schwerwiegende Veränderung für die in der Studie KEYNOTE 024 eingeschlossenen Patienten vorlag.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 12,6 Monate HR: 0,57 [0,36; 0,92]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0{,}85 \leq KI_o < 0{,}95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]		
Dyspnoe	Median: n. e. vs. 6,2 Monate HR: 0,54 [0,33; 0,87]; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}80 \leq KI_o < 0{,}90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Fatigue	Median: 3,5 vs. 2,4 Monate HR: 0,69 [0,47; 1,00]; p = 0,049	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[e]
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. 6,5 Monate HR: 0,58 [0,35; 0,94]; p = 0,028	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[e]
Schmerzen	Median: 7,6 vs. 4,5 Monate HR: 0,68 [0,46; 1,03]; p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: n. e. vs. 4,6 Monate HR: 0,50 [0,31; 0,81]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0{,}80 \leq KI_o < 0{,}90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Diarrhö	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,60 [0,34; 1,05]; p = 0,073	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 15,9 vs. 4,9 Monate HR: 0,38 [0,24; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0{,}80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Obstipation	Median: n. e. vs. 4,4 Monate HR: 0,50 [0,32; 0,79]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]		
Dyspnoe	Median: 9,7 vs. 4,0 Monate HR: 0,83 [0,55; 1,26]; p = 0,381	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,60 [0,33; 1,07]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 11,8. vs. 8,3 Monate HR: 0,82 [0,48; 1,39]; p = 0,459	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 7,6 vs. 6,1 Monate HR: 0,72 [0,47; 1,10]; p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: n. e. vs. 8,2 Monate HR: 0,64 [0,38; 1,06]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,38 [0,15; 0,97]; p = 0,042	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[e]
Alopezie	Median: n. e. vs. 3,4 Monate HR: 0,09 [0,04; 0,19]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dysphagie	Median: n. e. vs. 12,2 Monate HR: 0,42 [0,23; 0,76]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Mundschmerzen	Median: n. e. vs. 7,2 Monate HR: 0,31 [0,17; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
periphere Neuropathie	Median: 13,8 vs. 5,7 Monate HR: 0,47 [0,29; 0,75]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung		
Responderkriterium 10 Punkte	Median: 9,7 vs. 3,7 Monate HR: 0,61 [0,40; 0,92]; p = 0,018	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt[e]
Responderkriterium 7 Punkte	Median: 3,6 vs. 1,9 Monate HR: 0,68 [0,46; 1,01]; p = 0,055	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 7,8 vs. 3,0 Monate HR: 0,69 [0,46; 1,04]; p = 0,079	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 10,7 Monate HR: 0,60 [0,36; 1,00]; p = 0,052	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 15.4 vs. 4,6 Monate HR: 0,71 [0,47; 1,10]; p = 0,123	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 8,5 vs. 1,8 Monate HR: 0,48 [0,32; 0,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rollenfunktion	Median: n. e. vs. 4,0 Monate HR: 0,56 [0,37; 0,85]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
soziale Funktion	Median: n. e. vs. 2,2 Monate HR: 0,42 [0,27; 0,64]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Lebensqualität $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]** **Mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[b]**	**Ableitung des Ausmaßes[c]**
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 12,4 Monate vs. n. e. HR: 0,87 [0,58; 1,30]; p = 0,503	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 7,6 vs. 1,4 Monate HR: 0,49 [0,34; 0,70]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI_o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Ereignisanteil: 11,0 % vs. 17,9 % RR: 0,61 [0,31; 1,20]; p = 0,154	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UE		
immunvermittelte UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
immunvermittelte SUE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	
weitere spezifische UE	keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden	

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin +Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
d: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.
e: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (relevante Teilpopulation)

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Mortalität ▫ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie) ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (darunter Dyspnoe, Appetitverlust)	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (darunter körperliche Funktion, soziale Funktion) ▫ Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Rollenfunktion)	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▫ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	–
Für immunvermittelte Nebenwirkungen und zu weiteren spezifischen UE liegen in der relevanten Teilpopulation keine Ergebnisse vor	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte, für die Nebenwirkungen liegen für die relevante Teilpopulation jedoch keine vollständigen Auswertungen vor.

Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Bei der Symptomatik gibt es bei 6 Endpunkten einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen (z. B. Übelkeit und Erbrechen, Dysphagie), sowie für 2 Endpunkte (Dyspnoe, Appetitverlust) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gibt es einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Schließlich zeigt sich auch bei 3 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich bis erheblich).

Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 dient der Erfassung der spezifischen Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs. Die Subsymptomskalen Alopezie, Dysphagie, Mundschmerz und periphere Neuropathie zählen zu den typischen Nebenwirkungen der bei Lungenkrebs eingesetzten zytotoxischen Chemotherapie und werden als Symptome durch den Fragebogen

EORTC QLQ-LC13 erfasst [14]. Dagegen werden typische Nebenwirkungen von neuen Wirkstoffen, z.B. immunvermittelte unerwünschte Ereignisse bei Pembrolizumab, durch den EORTC QLQ-LC13 derzeit nicht abgebildet. Die gleiche Problematik liegt bei der Subsymptomskala Übelkeit und Erbrechen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vor. Bei der Bewertung muss somit berücksichtigt werden, dass die Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Endpunktkategorie Symptomatik gegebenenfalls zum großen Teil auf einer Verringerung von Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie basieren können. Eine abschließende Beurteilung der Daten aus der Kategorie Symptomatik ist für die relevante Teilpopulation in der vorliegenden Bewertung nicht möglich, da bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen Angaben zu häufigen UE und Überlebenszeitanalysen auf SOC-Ebene fehlen. Diese Angaben sind notwendig um zu überprüfen, ob Effekte, die mit den EORTC-Fragebögen erfasst wurden, auch in den Nebenwirkungen sichtbar werden.

Ableitung des Zusatznutzens – Unsicherheiten aufgrund fehlender Angaben für die relevante Teilpopulation und Gesamtabwägung

Unvollständige Auswertungen zu Nebenwirkungen

Für die immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE liegen für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Daten vor. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation zeigen für die immunvermittelten Nebenwirkungen einen Nachteil für Pembrolizumab (siehe Anhang A, Tabelle 23). Auch bei den ebenfalls nur für die Gesamtpopulation vorliegenden spezifischen UE (Tabelle 23) zeigen sich neben weiteren positiven Effekten (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE-Grad ≥ 3]) weitere negative Effekte von Pembrolizumab (Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [SUE]). Es ist unklar, wie sich die Effekte der immunvermittelten Nebenwirkungen und spezifischen UE in der relevanten Teilpopulation darstellen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese die positiven Effekte von Pembrolizumab bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) gänzlich infrage stellen, sodass für die Kategorie Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation insgesamt von einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ausgegangen wird.

Fehlende Subgruppenanalysen

Da keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vorliegen, besteht eine Unsicherheit, ob auch in dieser Population Effektmodifikationen vorliegen. Für die Gesamtpopulation zeigt sich nämlich für das Gesamtüberleben ein Hinweis und für 3 weitere Endpunkte jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht (siehe Anhang B, Tabelle 24). Dies würde in der Gesamtpopulation zu einer separaten Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen führen.

Unzureichende Informationen zur TPC-Befragung

Eine weitere Unsicherheit stellen die fehlenden Details zur retrospektiven TPC Befragung, d.h. zur Qualität der Subgruppenbildung, denen die Ergebnisse für relevante Teilpopulation entnommen wird, dar (siehe auch 2.3.2 und 2.7.2.4.1). Es liegen keine konkreten Angaben zur Durchführung der Befragung und zur Verteilung der Antworten in den Behandlungsgruppen vor. Die vom pU vorgelegte Subgruppe wird als Näherung für die relevante Teilpopulation herangezogen, es bleibt aber eine Unsicherheit, ob für alle Patienten in dieser Population die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt ist.

Gesamtabwägung

In der Gesamtschau liegt folglich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Hinzu kommen weitere Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität und in der Kategorie Nebenwirkungen beim Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad $\geq$ 3). Bei den Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Da unklar bleibt, welche Rolle die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in der relevanten Teilpopulation spielt und zusätzlich grundsätzliche Unsicherheiten über die Auswahl der relevanten Teilpopulation bestehen, ist auf Basis der vorliegenden Daten die Aussagesicherheit eingeschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne aktivierende EGFR- und ALK-Mutationen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: ▪ **Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* ▪ **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) *oder* ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der basierend auf der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024 für die vorliegende Fragestellung einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

MSD Sharp & Dohme. A randomized open-label phase III Trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study MK-3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Merck Sharp & Dohme. A randomized open-label phase III trial of MK-3475 versus platinum based chemotherapy in 1L subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 02.03.2017]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) compared to platinum-based chemotherapies in participants with metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.11.2016 [Zugriff: 02.03.2017]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738.

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833.

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A et al. Supplement to: pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU folgt damit grundsätzlich der Festlegung des G-BA, der für Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3])

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Für Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 hat der G-BA alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin festgelegt.

Der pU lässt in seiner Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allerdings aus, dass die Behandlung mit carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien nur auf Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie beschränkt ist. Er beschreibt hierzu, dass carboplatinhaltige Kombinationschemotherapien im deutschen Versorgungsalltag grundsätzlich eine wichtige Rolle spielten [15]. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Welche Therapie adäquat ist, muss grundsätzlich patientenindividuell geprüft werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird deshalb die vom G-BA definierte Einschränkung der carboplatinbasierten Kombinationstherapie berücksichtigt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Population

Der pU beschränkt zwar in seiner Formulierung der Fragestellung die zu untersuchende Patientenpopulation auf Patienten mit TPS ≥ 50 %. Bei den Ein- und Ausschlusskriterien nimmt er diese Einschränkung allerdings nicht vor. Der pU begründet dies damit, dass Studien, die Pembrolizumab bei PD-L1 positiven NSCLC Patienten (TPS ≥ 1 %) untersuchen, ebenfalls relevante Evidenz enthalten könnten. Dieses Vorgehen des pU führt dazu, dass nach Selektion auf Studienebene zu prüfen ist, ob gemäß Fragestellung eine Aussage für Patienten mit einem TPS ≥ 50 % möglich ist.

Vergleichstherapie

Der pU benennt in seiner Fragestellung als Vergleichsintervention platinbasierte Kombinationschemotherapien. Die Einschränkung des G-BA für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum („nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]“) fehlt sowohl in der Formulierung der Fragestellung als auch in den Ein- und Ausschlusskriterien des pU. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat. Jedoch ist nach Selektion der Studien auf Studienebene zu prüfen, ob die Anwendung von Carboplatin jeweils nach den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie erfolgte.

Endpunkte

Der pU schränkt in seiner Fragestellung und in den Ein- und Ausschlusskriterien die Endpunkte der Kategorie Morbidität nur auf die Krankheitssymptomatik ein. Weitere mögliche Endpunkte wie z. B. der Gesundheitszustand werden nicht genannt. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt unter Verweis auf Anhang 4-F die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte. Wie auch aus der Darstellung im Ergebnisteil hervorgeht, erfolgt die Bewertung endpunktübergreifend und endpunktspezifisch, wobei die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials verwendet werden. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials (CONSORT)-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert Patienten in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 024 gemäß folgender Kriterien: Alter, Geschlecht, Zeit seit initialer Diagnose der Erkrankung, geografische Region, Hautfarbe, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Krankheitsstadium, Tumorgröße zu Studienbeginn, Vorliegen von Hirnmetastasen, Histologie, adjuvante und neoadjuvante Vortherapie und Ausmaß der Metastasierung. Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation ausreichend. Es liegen allerdings keine Angaben zu den Charakteristika für die relevante Teilpopulation vor, diese Population kann damit nicht beschrieben werden. Im Anhang des Berichts werden die Charakteristika für die Gesamtpopulation dargestellt. Hier werden zusätzlich Angaben zur Ethnie, sowie zu Therapie- und Studienabbrechern dargestellt.

Endpunkte

Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE. Die Auswahl der für die Bewertung des

Zusatznutzens von Pembrolizumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2.3, 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Für die Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 relevant (siehe Abschnitt 2.3.2). Für diese relevante Teilpopulation werden die Angaben kommentiert.

Metaanalysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.2.5.4) Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU berichtet die in der Studie KEYNOTE 024 durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Diese wurden für die Gesamtpopulation der Studie durchgeführt und nicht für die interessierende Teilpopulation dieser Nutzenbewertung. Sie sind daher nicht für die Bewertung relevant.

Die Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben mit den Modellen des Inverse Probability of Censoring Weighting (IPCW), des Rank Preserving structural Failure Time (RPSFT) und des Two-Stage sind außerdem nicht relevant, weil sie den Einfluss des Therapiewechsels zu Pembrolizumab nach Progression untersuchen. Die Behandlung mit Pembrolizumab in der Zweitlinie ist jedoch eine zugelassene und adäquate Therapie [4,16] und stellt damit keine Abweichung von einer für die Fragestellung denkbaren Behandlungsstrategie dar. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind nicht relevant, weil mit der ITT (Intention to treat)-Analyse bereits eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotenzial vorliegt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Für die relevante Teilpopulation lagen im Dossier keine Subgruppenanalysen vor. Die Kommentierung der vom pU für die Gesamtpopulation vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3. Die Subgruppenergebnisse der Gesamtpopulation werden im Anhang in Tabelle 24 dargestellt.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen

Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU beschreibt dabei, wann von einem Beleg für eine Interaktion auszugehen sei. Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt.

Im Falle der Endpunkte zu Symptomatik, Lebensqualität und UE können die für die Gesamtpopulation unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und die Anzahl der potenziell informativen Zensierungen durch Therapieabbruch bei Krankheitsprogression für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden (dem pU folgend) für diese Endpunkte nur Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05). Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden abweichend vom pU Ergebnisse betrachtet, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion (p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2) zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Publikationen zu

Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird die eingeschlossene Referenz aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [17] zur gleichen Indikation nicht gefunden, da diese nur eine spezifische Form des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennt.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation [18]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Publikationen zu Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für Nutzenbewertungen sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (EUCTR2008-005615-18) zu einer Studie aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [17] zur gleichen Indikation nicht gefunden, da dieser nur eine spezifische Form des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennt.

Des Weiteren schränkt der pU seine Suche zur Indikation in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen im Feld „Medical condition“ ein. Durch diese Einschränkung wird der Eintrag zu der eingeschlossenen Studie EUCTR2014-000323-25 nicht gefunden.

Zudem verwendet der pU im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [18,19].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studie (KEYNOTE 024) für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen ein. Dies entspricht dem Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung. Allerdings ist für die Nutzenbewertung nur eine Teilpopulation der Studie relevant (siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.4.1)

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 024 sind für die Gesamtpopulation weitgehend ausreichend.

Aus der Studie KEYNOTE 024 ist nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (siehe Abschnitt 2.3.2). Gemäß Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen eingeschränkt, dies war in der Studie KEYNOTE 024 kein Kriterium für die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime und die jeweilige Dosis sollten jedoch vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Der pU legt hierzu eine Befragung zur Therapierationale für die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie vor (siehe Abschnitt 2.3.2). Zwar verdeutlicht diese retrospektive Befragung aus seiner Sicht, dass die Entscheidung eines Prüfarztes für oder gegen eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie auf Basis der individuellen Situation (z. B. Komorbiditäten, Allgemeinzustand, Alter, Patientenpräferenz) und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde. Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Off-Label-Anwendung abzubilden, wird vom pU im Dossier jedoch auch eine Subgruppenanalyse vorgelegt, mit der der Therapieeffekt von Pembrolizumab gegenüber cisplatinbasierten Kombinationschemotherapien sowie carboplatinbasierten Off-Label-Kombinationschemotherapien untersucht werden soll.

Die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung wird diesen Subgruppenanalysen des pU entnommen. Für die relevante Teilpopulation sind keine

Angaben zu Studiencharakteristika vorhanden. Darüber hinaus legt der pU keine detaillierten Angaben zur Durchführung der retrospektiven Befragung der Prüfärzte (z. B. den Fragebogen) vor.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 024 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, dem Studiendesign und der Anwendung verschiedener Therapieoptionen im Kontrollarm übertragen. Die im Rahmen der Studie KEYNOTE 024 zur Verfügung stehenden cisplatin- oder carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien im Vergleichsarm entsprächen den Empfehlungen der Leitlinien und der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation der Studie, nicht aber für die relevante Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung. Das Verzerrungspotenzial wurde daher für die Teilpopulation nachträglich bewertet und der Einschätzung des pU für die Gesamtpopulation gegenübergestellt:

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die Gesamtpopulation ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird auch für die Teilpopulation als niedrig angesehen mit derselben Begründung, welche der pU für die Gesamtpopulation anführt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Gesamtpopulation für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch. Dieser Einschätzung wird auch für die Teilpopulation gefolgt, auch wenn teilweise mit abweichender Begründung. Dies wird im Folgenden kommentiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig ein, da er einen möglichen verzerrenden Einfluss des hohen Anteils an Therapiewechsel (43,7 %) nach Progression von platinbasierter Kombinationschemotherapie auf Pembrolizumab im Kontrollarm zuungunsten der Prüfintervention sieht, aber die Ergebnisse der ITT-Analyse durch Sensitivitätsanalysen bestätigt sieht. Dieser Begründung wird nicht gefolgt, da der Therapiewechsel den interessierenden Behandlungseffekt nicht verzerrt, da Pembrolizumab

als Zweitlinientherapie einen zugelassenen und adäquaten Bestandteil der Therapiestrategie der Kontrollgruppe darstellt [4,16].

Für die Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität, erhoben mit den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 sowie der VAS des EQ-5D, führt neben den vom pU benannten Gründen (geringe Rücklaufquoten, relevante Unterschiede im Anteil der Patienten, die in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, zur Woche 15 und einer damit einhergehenden potenziellen informativen Zensierung) außerdem die unverblindete Erhebung der subjektiv gemessenen Endpunkte zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu Rücklaufquoten und Unterschieden im Nichtberücksichtigungsanteil vor. Daher unterliegen die diesbezüglichen Ergebnisse einer zusätzlichen Unsicherheit und weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) sieht der pU das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Nachbeobachtungszeiten als hoch an. Dieser Einschätzung wird gefolgt. Ein hoher Anteil von Patienten in der Gesamtpopulation hat in beiden Gruppen die Behandlung vorzeitig abgebrochen (48 % [Pembrolizumab] vs. 64 % [platinbasierte Kombinationschemotherapie], eigene Berechnung ohne Berücksichtigung von Todesfällen), UE wurden anschließend nur 30 bzw. SUE nur 90 Tage nachbeobachtet. Da die Behandlungsdauern im Median sehr verschieden sind (7,0 Monate [Pembrolizumab] vs. 3,5 Monate [platinbasierte Kombinationschemotherapie]), sind auch die Beobachtungszeiten für UE bzw. SUE sehr verschieden zwischen den Behandlungsgruppen. Eine kürzere Beobachtungszeit wegen Behandlungsabbruch kann sich durch eine damit einhergehende informative Zensierung verzerrend auf den geschätzten Effekt auswirken. Da für die Teilpopulation keine entsprechenden Angaben vorliegen, muss hier von mindestens ähnlich hohen und damit relevanten Anteilen bzw. Unterschieden ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sieht der pU für die Gesamtpopulation nach der gleichen Argumentation wie bei den oben aufgeführten UE ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dieser Begründung wird nicht gefolgt. Das Verzerrungspotenzial in der relevanten Teilpopulation wird aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch eingeschätzt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Der pU legt in Modul 4 A für die von ihm betrachtete Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024 zu allen Endpunkten (außer für immunvermittelte Nebenwirkungen und signifikante SOC) Subgruppenanalysen für das Merkmal „Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten“ vor. Diesen Analysen wurden die Auswertungen für die relevante Teilpopulation entnommen. Für immunvermittelte und spezifische UE liegen keine Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation (und damit für die relevante Teilpopulation keine Ergebnisse) vor.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie KEYNOTE 024 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [20]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [14]. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, und periphere Neuropathie ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 und sein lungenkrebsspezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 sind validiert [21-23].

Der pU präsentiert Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über eine Minimal important Difference (MID) von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium wird als adäquat erachtet.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Abweichend vom pU, der die VAS des EQ-5D der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, wird die VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet (als Endpunkt Gesundheitszustand).

Der pU präsentiert für die EQ-5D VAS Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über die Responsekriterien 7 und 10 Punkte. Die vom pU gewählten Responsekriterien werden für die Auswertung des EQ-5D VAS als adäquat erachtet [24].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU präsentiert Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung definiert über eine MID von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium wird als adäquat erachtet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Endpunkt Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen. Diesem Vorgehen wird teilweise gefolgt, für Abbruch wegen UE werden in der vorliegenden Bewertung Ereignishäufigkeiten als adäquat betrachtet, für SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Überlebenszeitanalysen.

Die MedDRA Begriffe „Progression einer Neubildung“ und „Progression eines malignen Neoplasmas“ wurden in den Auswertungen des pU zu UE nicht berücksichtigt, außer sie wurden von Prüfärzten als im Zusammenhang mit dem Medikament stehend eingestuft.

Spezifische UE

Der pU präsentiert für die spezifischen UE keine Subgruppenanalysen, sodass für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesen Endpunkten vorliegen. Um dennoch potenziell relevante Effekte bei spezifischen UE zu identifizieren, wurden die Auswertungen zu UE für die Gesamtpopulation geprüft. Im Folgenden wird die dabei angewendete Methodik kommentiert. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation werden im Anhang A dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen ist eine Auswahl spezifischer UE ausschließlich auf Basis von Ereignishäufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen – mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UE – nicht aussagekräftig. Daher wird die Auswahl von spezifischen UE auf die verfügbaren Überlebenszeitanalysen eingeschränkt.

Der pU hat in Modul 4 A für die Gesamtpopulation Überlebenszeitanalysen ausschließlich auf SOC-Ebene vorgelegt. Die Auswahl spezifischer UE erfolgt in der vorliegenden Bewertung für UE, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) deshalb nur auf SOC-Ebene. Innerhalb dieser Überlebenszeitanalysen werden ausschließlich SOC betrachtet, für die in mindestens einer Behandlungsgruppe die in den in Tabelle 25 bis Tabelle 28 genannten Mindesthäufigkeiten auftraten. Für diese SOC wird geprüft, ob statistisch signifikante Gruppenunterschiede vorliegen. Darüber hinaus wurde die Patientenrelevanz der in den jeweiligen SOC dokumentierten UE geprüft.

Für Abbruch wegen UE erfolgt die Auswahl spezifischer UE auf SOC Ebene anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit, statistisch signifikanter Gruppenunterschiede in den Ereignishäufigkeiten und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Außerdem konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, die für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Die Operationalisierung der immunvermittelten UE war in der Studie KEYNOTE 024 a priori geplant und wird als adäquat angesehen. Immunvermittelte UE waren definiert als UE unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten (Biopsie) sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU legt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität neben den oben genannten Responderanalysen auch Analysen zur mittleren Veränderung von Studienbeginn zu Woche 15 vor. Da für alle Endpunkte geeignete Responderanalysen vorliegen, werden diese Ergebnisse nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen und nicht weiter kommentiert.

Die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, objektive Ansprechrate und Dauer des Ansprechens präsentiert der pU nur ergänzend, benennt sie als „Wirksamkeitsendpunkte“ und bezieht sie nicht in die Nutzenbewertung ein. Letzterem wird gefolgt.

Kaplan-Meier-Kurven liegen nur für die Gesamtpopulation für alle patientenrelevanten Endpunkte vor (siehe Anhang A). Dabei liegen bei den EORTC-Skalen und bei den auf SOC-Ebene präsentierten Überlebenszeitanalysen Kaplan-Meier-Kurven nur für die Endpunkte mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Pembrolizumab und cisplatin- oder carboplatinbasierter Chemotherapie vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionsterme für die von ihm betrachtete Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024 in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.2, umfassend dar. Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

Nur für den primären Endpunkt der Studie KEYNOTE 024 liegen a priori definierte Subgruppenmerkmale vor. Von diesen werden die folgenden Merkmale berücksichtigt:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (nicht Ostasien, Ostasien)
- Raucherstatus (aktiv, ehemalig, nie)
- Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial)
- Hirnmetastasen (ja, nein)

Das vom pU darüber hinaus post hoc definierte Subgruppenmerkmal Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten (Cisplatin + Carboplatin „Off-Label“-Kombinationstherapien vs. Andere) definiert die relevante Teilpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung.

Für die 3 Merkmale Alter, Geschlecht und Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes unter Berücksichtigung der TPC-Antworten legt der pU in Modul 4 A für alle patientenrelevanten Endpunkte (außer für immunvermittelte Nebenwirkungen und für spezifische UE) Subgruppenanalysen vor. Für die übrigen Merkmale Region, Raucherstatus, Hirnmetastasen und Histologie legt der pU in Modul 4 A nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Subgruppenanalysen vor. Hierzu fehlt eine Begründung des pU.

Die Subgruppenergebnisse der Gesamtpopulation sind im Anhang A (Tabelle 24) dargestellt. Für das Merkmal Geschlecht zeigen sich in der Gesamtpopulation relevante Effektmodifikationen in den Endpunkten Gesamtüberleben, Übelkeit & Erbrechen und Schmerzen (Brust) (beide Kategorie Symptomatik) sowie im Endpunkt Emotionale Funktion (Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität). Dies würde in der Gesamtpopulation zu einer separaten Ableitung des Zusatznutzens für Männer und Frauen führen.

Für eine Beurteilung von Subgruppeneffekten in der Teilpopulation sind Subgruppenanalysen für alle oben aufgeführten Merkmale für alle in die Bewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte (auch für immunvermittelte Nebenwirkungen und spezifische UE) in der relevanten Teilpopulation notwendig.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm für die Nutzenbewertung herangezogene Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024.

Die Übertragbarkeit der Gesamtstudienergebnisse sei durch das homogene Bild des Therapieeffektes von Pembrolizumab nach der vom Prüfarzt zugeteilten platinbasierten Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der Off-Label-Anwendung von carboplatinbasierten Kombinationschemotherapien gemäß Arzneimittel-Richtlinie [3] bestätigt.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe 1b der Studie KEYNOTE 024, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene und die Validität und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte. Für den Endpunkt Gesamtüberleben sei eine hohe Ergebnissicherheit anzunehmen, für die weiteren Endpunkte (Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE) eine niedrige. Insgesamt erlaube die Studie KEYNOTE 024 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab und die Aussagesicherheit der Ergebnisse sei als hoch einzustufen. Auf Basis der Studie ließe sich somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten.

Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie KEYNOTE 024 auf Basis der vorliegenden Daten für die relevante Teilpopulation eingeschränkt. Neben den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Einschränkungen der Aussagesicherheit auf Endpunktebene (2.7.2.4.2), liegen für die relevante Teilpopulation weitere Faktoren vor, die die Aussagesicherheit der Ergebnisse einschränken. Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine vollständigen Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.5.2). Da keine Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vorliegen besteht zudem eine Unsicherheit ob in dieser Population Effektmodifikationen vorliegen (siehe Tabelle 24 im Anhang B). Eine weitere Unsicherheit stellen die fehlenden Details zur retrospektiven Befragung, d. h. zur Qualität der Subgruppenbildung, denen die Ergebnisse für relevante Teilpopulation entnommen wird, dar. Es verbleibt eine Unsicherheit, inwieweit die Personen der Subgruppe den Vorgaben der Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie [3] zum Off-Label-Use von Carboplatin (und damit der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) entsprechen (siehe Abschnitt 2.3.2).

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten der Studie KEYNOTE 024 ist deshalb für die relevante Teilpopulation in der Gesamtaussage nur die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Basis der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 024 für Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit platinbasierter Kombinationschemotherapie ab. Er begründet dies mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben, der sich homogen über alle Subgruppen hinweg zeigen würde. Für die Endpunktkategorien Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht er einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen. Die Symptomskalen Erschöpfung, Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathie des EORTC-QLQ-C30 und- LC13 ordnet er hierbei als schwerwiegende bzw. schwere Beeinträchtigung ein. Außerdem sieht der pU für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt einen Anhaltspunkt auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie.

Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Gesamtpopulation sind zur Ableitung eines Zusatznutzens von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.2). Eine detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab mit Bezug auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 ist den Abschnitten 2.4 und 2.5 zu entnehmen. Darüber hinaus ist der Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation keineswegs homogen. Es zeigt sich ein Hinweis auf Interaktion für das Merkmal Geschlecht, sowie wie für 3 weitere Endpunkte jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation (Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind im Anhang A dargestellt.

Die vom pU benannten Symptomskalen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet (für die Begründung hierzu siehe Abschnitt 2.5.1).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das metastasierende NSCLC stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab [4]. Danach ist Pembrolizumab „als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt“.

Der pU geht davon aus, dass sich die Patienten mit metastasiertem NSCLC im Stadium IV nach UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (7. Auflage) [25] befinden ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Weiterhin unterteilt sich nach den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie die Zielpopulation nach dem ECOG-Leistungsstatus in „Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2“ und „Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2“.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Aussage des pU besteht im Vergleich zum Therapiestandard, einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an Therapieoptionen unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie für nicht vorbehandelte Patienten mit NSCLC.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangspunkt für seine Berechnungen entnimmt der pU einer Datenbankabfrage des Robert Koch-Instituts (RKI) [26] Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2009 bis 2013. Zusätzlich ist einem Bericht des RKI aus dem Jahr 2015 [27] zu entnehmen, dass 55 300 neu erkrankte Fälle für 2016 prognostiziert wurden. Unter der Annahme von konstanten Inzidenz- und Prävalenzraten bei Männern und einer linearen Steigerung der Inzidenz- und Prävalenzraten bei Frauen schätzt der pU 56 209 inzidente Fälle für das Jahr 2017, 83 927 prävalente Fälle (5-Jahres-Prävalenz) im Jahr 2016 und 84 967 prävalente Fälle für das Jahr 2017. Als Basis für die Berechnung der Zielpopulation stellt der pU die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017 als Untergrenze dar. Als Obergrenze wird die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und der Inzidenz für das Jahr 2017 angesehen.

Der pU reduziert diese Patientengruppe in 6 weiteren Schritten auf die Zielpopulation. Dabei wendet er die Schritte jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt an und berechnet jeweils einen Anteilswert.

1) Anzahl der Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil der Patienten mit NSCLC aus 2 Registeranalysen: Zum einen aus den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) (bezogen auf die Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren 2002 bis 2011) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [28] und zum anderen aus den Angaben des Tumorregisters München (TRM) (bezogen auf die Anzahl der Neuerkrankungen in den Jahren 1998 bis 2014) [29,30]. Anschließend errechnet er den Mittelwert (81,4 %).

2) Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach UICC

Der pU geht bei seinen Berechnungen davon aus, dass sich die Patienten der Zielpopulation mit metastasiertem NSCLC im Stadium IV nach UICC (7. Auflage) [25] befinden. Für die Ermittlung des Anteils der Patienten im Stadium IV zieht der pU folgende Quellen heran: Das TRM [29-31], das Krebsregister ADT/KoQK [28] und eine in Europa durchgeführte Kohortenstudie von Boch et al. [32], in der 753 neu diagnostizierte Patienten mit NSCLC im Zeitraum von Oktober 2009 bis Dezember 2010 untersucht wurden. Hieraus leitet er einen Anteil von 49,2 % (Mittelwert aus den genannten Quellen) ab. Der pU geht davon aus, dass die eingeschlossene Studienpopulation der 3 Quellen hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar ist.

3) Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt

   a) Der pU definiert die Patienten, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, als Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die tatsächlich eine systemische Erstlinientherapie erhalten (der pU versteht darunter Patienten mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasierendem (Stadium IV) NSCLC). Den Anteil dieser Patienten ermittelt der pU auf Basis der Daten einer deutschen prospektiven Beobachtungsstudie von Zietemann und Duell [15], in welcher 97 % eine systemische Therapie als initiale Behandlung erhielten. Diese Studie enthielt 416 Patienten in den Stadien IIIB bis IV, die zwischen Januar 2003 und Juli 2007 behandelt wurden.

   b) In einem nächsten Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patienten im Stadium IV innerhalb der Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in den Stadien IIIB bis IV. Hier bezieht er sich erneut auf die Registeranalyse ADT zusammen mit dem KoQK [28] und auf die Kohortenstudie von Boch et al. [32] und ermittelt wiederum den Mittelwert (76,6 %).

Der pU errechnet schließlich einen Anteil von 74,3 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

4) Patienten mit NSCLC im Stadium IV, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Die Anteile der Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (84,6 % bzw. 90,9 %) ermittelt der pU aus einer nicht interventionellen Studie (NIS) von Schuette et al. [33] und aus einer retrospektive Analyse von Martelli et al. [34].

Bei der NIS, die im Zeitraum von 2009 bis 2011 in 149 Zentren verteilt in Deutschland durchgeführt wurde, handelt es sich um eine Registerdatenstudie (REASON), die mit rund 4200 Patienten eine große kaukasische Population mit NSCLC in Stadium IIIB bis IV umfasst. Die Studie schließt Patienten ein, die für einen EGFR-Mutationstest und eine Erstlinientherapie infrage kommen, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Der pU entnimmt dieser Quelle einen Anteil von 84,6 % der Patienten im Stadium IV ohne EGFR-Mutation.

Der pU ermittelt anschließend den Anteil der Patienten im Stadium IV ohne ALK-Translokation (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4 [EML4]-ALK-Translokation) von 90,9 % aus einer retrospektiven Analyse von Martelli et al. [34]. In dieser im Jahr 2009 publizierten Studie wurden gefrorene molekulare Zellproben von 120 NSCLC Patienten in in vitro Versuchen untersucht. Darunter befanden sich 11 Proben von Patienten mit NSCLC in Stadium IV.

Der pU berechnet den Anteil der Patienten im Stadium IV ohne ALK-Translokation (EML4-ALK-Translokation) ausgehend von der Patientenpopulation im Stadium IV ohne EGFR-Mutation.

5) Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %)

Aus der Zulassungsstudie des pU (KEYNOTE 024) [35] wurde der Anteil der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) der zuvor unbehandelten Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen errechnet (28,9 %). Diesen Wert vergleicht der pU ergänzend mit einer gepoolten Analyse von Aggarwal et al., die im Jahr 2016 publiziert wurde [36]. Die gepoolte Analyse beleuchtet die Prävalenz von PD-L1 Expression aus drei internationalen klinischen Studien im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes NSCLC (KEYNOTE 001, KEYNOTE 010, KEYNOTE 024). Der Anteil an nicht vorbehandelten Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) betrug 30 %.

6) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Insgesamt ergeben sich laut pU unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,1 % GKV-Versicherten 4840 bis 7982 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für die Zielpopulation unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte sind rechnerisch nachvollziehbar, jedoch sind teilweise das methodische Vorgehen zur Ermittlung der Patientenanteile sowie einige Anteilswerte nicht nachvollziehbar. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU die 5-Jahres-Prävalenz für 2017 als Untergrenze und die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und der Inzidenz für 2017 als Obergrenze heran. Das ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht nachvollziehbar und als Überschätzung zu bewerten. Es handelt sich hier um Patienten in Erstlinientherapie. Daher sollte nur die Inzidenz als Grundlage für die Berechnung angesetzt werden, da es unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Der vom pU angenommene Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC ist im Vergleich zu anderen Dossiers im Anwendungsgebiet plausibel, ebenso der vom pU angenommene Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV.

Der Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (IIIB bis IV), die eine systemische Erstlinientherapie erhalten (Schritt 3a), ist mit Unsicherheit behaftet, da die Stichprobe der zugrunde gelegten Quelle von Zietemann und Duell [15] eher klein ist. Zudem liegt der auf Basis dieser Studie vom pU angenommene Anteil von Patienten in Erstlinie mit 97 % der Patienten in Stadium IIIB bis IV im Vergleich zu anderen Dossiers sehr hoch. Da die in Schritt 3a zugrunde gelegte Studie überwiegend Patienten im Stadium IV umfasste (85 %), ist eine direkte Übertragung des Anteils auf die ermittelten Patienten mit NSCLC im Stadium IV (Schritt 2) plausibel. Die im Schritt 3b vorgenommene weitere Reduktion der Zielpopulation auf Patienten im Stadium IV führt hingegen zu einer Unterschätzung der Zielpopulation.

Der pU legt seinen Berechnungen einen Anteil von 84,6 % Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-positive Mutation (bzw. 15,4 % mit EGFR-positiver Mutation) aus der deutschen Studie von Schuette et al. [33] zugrunde. Bei diesem Anteil an Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-positive Mutation könnte eine Unterschätzung vorliegen. So ist in der ebenfalls vom pU bei der Bestimmung der Zielpopulation verwendeten Studie von Boch et al. [32] ein Anteil von 4,9 % der Patienten mit EGFR-positiver Mutation (bzw. 95,1 % ohne EGFR-positiver Mutation) ausgewiesen. Als Limitierung der Publikation von Schuette et al. [33] sind u. a. unterschiedliche Testpraktiken in den verschiedenen Studienzentren zu nennen.

In einem weiteren Schritt ermittelt der pU Patienten mit NSCLC im Stadium IV ohne ALK-positive Tumormutationen. Der Anteil der Patienten ohne ALK-positive (hier EML4-ALK-positive) Tumormutationen des pU (90,9 %) ist ebenfalls im Vergleich zu Abschätzungen eines Dossiers mit vergleichbarer Indikation [37] als nicht repräsentativ und insgesamt als Unterschätzung zu bewerten. Der pU berechnet den Anteil der Patienten mit NSCLC im

Stadium IV ohne ALK-positive Tumormutationen (EML4-ALK-positive Tumormutationen) von der Patientenpopulation in Erstlinie mit NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-positive Mutation. Dieser Schritt ist nicht nachvollziehbar, da sich die Anteilsberechnung sowohl der Patienten ohne ALK-positive Tumormutationen (hier EML4-ALK-positive Tumormutationen) als auch der Patienten ohne EGFR-positive Mutation auf die Patientenpopulation im Stadium IV, die für eine Erstlinienbehandlung infrage kommen, beziehen sollte.

Zum Anteil der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren zitiert der pU die von ihm durchgeführte europäische klinische Studie KEYNOTE 024 [11] sowie einen vergleichbaren Anteilswert aus einer gepoolten Analyse von Phase Ib und III Studien von Aggarwal et al. [36]. Klinische Studien sind grundsätzlich durch ihre spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eingeschränkt dafür geeignet, epidemiologische Werte zu ermitteln.

Die vom pU angegebene Spanne für die Größe der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar. Statt der Annahme der 5-Jahres-Prävalenz für 2017 als Untergrenze und der Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und der Inzidenz für 2017 als Obergrenze stellt in dieser Indikation die Inzidenz des Betrachtungsjahres für Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, einen verlässlichen Schätzer dar. Der pU differenziert die Zielpopulation nicht nach dem ECOG-Leistungsstatus.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz aus. Er leitet dies aus den Angaben des RKI und der vom statistischen Bundesamt berechneten Bevölkerungszahl ab [26,27,38].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt:

- Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2:
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

    oder
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3])

    oder
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2; alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung:
  - Monotherapie mit Gemcitabin

    oder
  - Monotherapie mit Vinorelbin

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4-9,39,40]. Der pU geht bei allen Therapien von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Pembrolizumab wird in einem 3-wöchigen Zyklus verabreicht.

Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus. Für die Monotherapie mit Gemcitabin legt der pU 3 Behandlungstage pro 28-tägigem Zyklus zugrunde und bei der Monotherapie mit Vinorelbin eine wöchentlichen Gabe.

Für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCL wird laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [3]. Für den Behandlungsmodus von Carboplatin in den Kombinationstherapien legt der pU eine 3-wöchige Zyklusdauer fest. Des Weiteren geht der pU bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

3.2.1.1 Verbrauch

Der pU berücksichtigt korrekt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab von 200 mg alle 3 Wochen [4]. Pembrolizumab wird in einer Durchstechflasche mit 50 mg sowie mit 100 mg Wirkstoff angeboten. Der pU legt bei seinen Berechnungen beide Ausführungen zugrunde, sodass er eine Spanne ermittelt. Die Verwendung der Durchstechflasche mit 100 mg Pembrolizumab führt zu geringeren Arzneimittelkosten pro Jahr.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen sowohl für die Kombinationstherapien als auch für die Monotherapien größtenteils den Fachinformationen [5-9,39,40]. Der Verbrauch der Wirkstoffe in den Kombinationstherapien richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF) der Patienten (Ausnahme: Carboplatin in der Kombination mit nab-Paclitaxel). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [41].

Für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin setzt der pU eine Spanne von 75 bis 100 mg/m^2 KOF pro Gabe an. Eine Fachinformation weist eine Dosierung von lediglich 80 mg/m^2 KOF für Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin aus [6]. Für Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin setzt der pU eine Spanne von 175 bis 200 mg/m^2 KOF pro Gabe an. Der pU erläutert, bei den Kombinationspartnern von Carboplatin dieselben Bedingungen zugrunde zu legen wie bei einer Kombination mit Cisplatin. Damit wäre hier lediglich von einer Dosierung mit 175 mg/m^2 KOF Paclitaxel auszugehen [9].

Den Verbrauch für Carboplatin mit (bis) 500 mg/m^2 KOF entnimmt der pU der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3].

Den Verbrauch für Carboplatin bei der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel berechnet der pU mit Hilfe der Formel von Calvert. In der Fachinformation [39] wird eine Dosierung empfohlen, die einer Fläche unter der Kurve von 6 mg*min/ml entspricht. Anhand einer glomerulären Filtrationsrate von 126,3 ml/min für Männer und 101,6 ml/min für Frauen berechnet er einen durchschnittlichen Verbrauch von 833,9 mg pro Patient und Behandlungstag.

Der pU setzt bei Carboplatin (in Kombination mit Pemetrexed, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin) für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe eine Durchstechflasche mit 600 mg sowie eine Durchstechflasche mit 450 mg an. Wirtschaftlichere Alternativen erfordern eine größere Anzahl von Durchstechflaschen.

3.2.2 Kosten

Der pU gibt die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels mit 100 mg Wirkstoff pro Durchstechflasche zum Stand der Lauer Taxe vom 15.02.2017, der erstmaligen Listung, korrekt wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der anderen Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2016 wider.

Für Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel und Vinorelbin setzt der pU nicht die wirtschaftlichsten Präparate nach Abzug der Apotheken- und Herstellerrabatte an. Für die erforderliche Wirkstoffmenge pro Gabe von Gemcitabin wählt der pU eine Durchstechflasche mit 2000 mg. Die Verwendung von 2 Durchstechflaschen mit je 1000 mg ist wirtschaftlicher.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin Preise eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben hat und somit in diesem Falle nicht verordnungsfähig ist [3].

3.2.3 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergeben sich aus den Fachinformationen [4-9,39,40], sind aber nicht vollständig nachvollziehbar. Zudem werden nicht alle Leistungen gemäß den Fachinformationen berücksichtigt.

Der pU setzt bei den Kombinationstherapien Ziffern gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für eine zytostatische Infusionstherapie doppelt an, obwohl die Kombinationspartner teils am selben Tag verabreicht werden.

Die Berechnung der Kosten für Dexamethason in der Prämedikation bei Pemetrexed lässt sich nicht bis ins Detail nachvollziehen. Die Kosten sind insgesamt zu hoch angesetzt. Des Weiteren setzt der pU für Folsäure Kosten eines Nahrungsergänzungsmittels anstelle eines Arzneimittels an. Der pU legt für Dexamethason in der Prämedikation bei Paclitaxel eine Dosierung von 20 mg pro Tag zugrunde. Laut Fachinformation ist eine 2-malige Gabe dieser Dosierung pro Tag notwendig [9].

Einige Fachinformationen enthalten Angaben wie z. B. regelmäßige Überwachung der Leber- und Nierenfunktion, die zusätzliche Kosten verursachen. Diese hat der pU nicht berücksichtigt.

Der pU berücksichtigt bei Pembrolizumab Kosten für die PD-L1 Testung.

Der pU berechnet korrekt die Kosten für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen nach der Hilfstaxe.

3.2.4 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 133 906,78 € bis 135 796,16 €. Die Untergrenze ist plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze berechnet sich aus einer nicht wirtschaftlichen Packungsgröße für Pembrolizumab und ist damit entbehrlich.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien stellen teilweise eine Über- oder eine Unterschätzung dar. Im Folgenden werden die Hauptgründe dafür aufgeführt.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Cisplatin sind überschätzt, da sowohl für Cisplatin als auch für Gemcitabin und Docetaxel jeweils nicht die wirtschaftlichsten Packungen zugrunde gelegt werden.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien von Carboplatin mit Docetaxel und Gemcitabin stellen insgesamt ebenfalls eine Überschätzung dar, da für Gemcitabin und Docetaxel nicht die wirtschaftlichsten Packungen gewählt werden. Für die Kombinationstherapien von Carboplatin mit Vinorelbin und Paclitaxel (Untergrenze) liegen die Arzneimittelkosten trotz der oben genannten Aspekte insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Für die Kombinationstherapien von Carboplatin mit Pemetrexed und nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten insgesamt unterschätzt, da für Carboplatin keine zugelassenen Herstellerpräparate gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] verwendet werden.

Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten der Monotherapie von Gemcitabin und Vinorelbin stellen eine Überschätzung dar, da jeweils nicht die wirtschaftlichsten Packungen gewählt werden.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen der Kombinationstherapien sind zu hoch angesetzt, da die zytostatische Infusionstherapie teils doppelt berechnet wird.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 19.

3.2.5 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unterwünschten Ereignissen oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt werden können. Mangels geeigneter Daten kann vonseiten des pU nicht nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich differenziert werden.

Insgesamt ist laut pU aufgrund mangelnder Datenlage eine Aussage über die Entwicklung der Versorgungsanteile schwer vorherzusagen. Daher macht er keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Spanne für die Größe der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Überschätzung dar. Anstelle der vom pU gewählten 5-Jahres-Prävalenz für

2017 als Untergrenze und der Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für 2016 und der Inzidenz für 2017 als Obergrenze stellt lediglich die Inzidenz des Betrachtungsjahres für Patienten, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, einen verlässlichen Schätzer dar.

Bei den vom pU berechneten Jahrestherapiekosten pro Patient ist die Untergrenze für das zu bewertende Arzneimittel plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze berechnet sich aus einer nicht wirtschaftlichen Packungsgröße für Pembrolizumab und ist entbehrlich.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien stellen teilweise eine Über- oder eine Unterschätzung dar. Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien mit Cisplatin sind überschätzt. Die pro Jahr anfallenden Arzneimittelkosten der Kombinationstherapien von Carboplatin mit Docetaxel und Gemcitabin stellen insgesamt ebenfalls eine Überschätzung dar. Bei den Kombinationstherapien von Carboplatin mit Pemetrexed und nab-Paclitaxel liegt insgesamt eine Unterschätzung vor. Für die Kombinationstherapien von Carboplatin mit Vinorelbin und Paclitaxel (Untergrenze) liegen die Arzneimittelkosten pro Jahr insgesamt in einer plausiblen Größenordnung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen[b]	Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: ▪ **Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus *oder* ▪ **Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum** (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) *oder* ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: ▪ alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**		**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation[a]**	**Kommentar**
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen[b] davon:		4840 bis 7982	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind überschätzt. Der pU differenziert die Zielpopulation nicht nach dem ECOG-PS.
		Patienten mit ECOG-PS 0, 1 oder 2	keine Angabe des pU	
		Patienten mit ECOG-PS 2	keine Angabe des pU	

a: Angaben des pU
b: Es wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden.
ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in €[a]**	**Kommentar**
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen (ECOG-PS 0, 1 oder 2)	133 906,78 bis 135 796,16	Die Untergrenze der Jahrestherapiekosten ist plausibel. Die vom pU angegebene Obergrenze berechnet sich aus einer nicht wirtschaftlichen Packungsgröße für Pembrolizumab und ist entbehrlich.
Cisplatin +			Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar, da sowohl für Gemcitabin und Docetaxel als auch für Cisplatin jeweils nicht die wirtschaftlichsten Packungen gewählt werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind zu hoch angesetzt, da die zytostatische Infusionstherapie teils doppelt berechnet wird. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Docetaxel		30 221,33 bis 30 353,80	
Gemcitabin		19 305,63 bis 20 126,09	
Paclitaxel		31 842,45 bis 31 974,92	
Pemetrexed		78 347,43 bis 78 479,90	
Vinorelbin		10 064,17 bis 15 865,21	
Carboplatin +			
Docetaxel		34 252,96	
Gemcitabin		23 337,26	
Carboplatin +			Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für die Kombinationstherapien mit Vinorelbin und Paclitaxel (Untergrenze) liegen trotz Unschärfen in der Verbrauchs- bzw. Kostenberechnung insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Für die Kombinationstherapien mit Pemetrexed und nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten insgesamt unterschätzt, da für Carboplatin keine zugelassenen Herstellerpräparate gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] verwendet werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind zu hoch angesetzt, da die zytostatische Infusionstherapie teils doppelt berechnet wird. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Paclitaxel		35 588,31 bis 37 627,97	
Pemetrexed		82 379,06	
Vinorelbin		17 847,62 bis 19 076,38	
nab-Paclitaxel		53 071,62	

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in €[a]**	**Kommentar**
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit Erstlinien-behandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen (ECOG-PS 2)	12 820,86	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen sowohl für Gemcitabin als auch für Vinorelbin eine Überschätzung dar, da jeweils nicht die wirtschaftlichsten Packungen gewählt werden. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Vinorelbin		12 000,56 bis 13 879,84	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe.

ALK: Anaplastische-Lymphom-Kinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Leistungsstatus; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle albumin bound; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TPS: Tumor Proportion Score

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

KEYTRUDA® sollte alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt:

• 200 mg bei nicht mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC.

• 2 mg/kg Körpergewicht bei mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC oder bei Melanom.

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden. Bei nicht vorbehandelten Patienten müssen die Tumore eine PD-L1 Expression mit einem TPS-Wert ≥ 50 % aufweisen. Die Tumoren dieser Patienten müssen ebenfalls vor der Behandlung auf EGFR oder ALK Tumormutationen untersucht werden und müssen in dieser Hinsicht einen negativen Befund ergeben.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*

- *Infusionsbedingte Reaktionen*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 06.06.2016 [Zugriff: 16.02.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-410/AM-RL-VI-Off-label-2016-06-08.pdf.

4. *MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2017.

5. *Fresenius Kabi. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2015 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://www.fachinfo.de/.

6. *Medac. Cisplatin 0,5 mg/ml Lösung medac: Fachinformation [online]. 01.2014 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://www.fachinfo.de/.

7. *Accord Healthcare. Carboplatin Accord 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf.

8. Lilly. ALIMTA: Fachinformation [online]. 01.2017 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: https://www.fachinfo.de/.

9. *Hexal AG. Fachinformation Paclitaxel HEXAL (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2014 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_353_ws_paclitaxel_med_paclitaxel-hexal.php?schnellinfos=true.

10. *Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic therapy for stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2016; 12: 90-93.

11. *Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v1-v27.

12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

14. *Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials. Eur J Cancer 1994; 30A(5): 635-642.

15. *Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 68(2): 273-277.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-55 [online]. 10.11.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 459). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-55_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.

19. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.

20. *Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment; 2001. URL: http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf.

21. *Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.

22. *Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2011; 11: 353.

23. *Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144.

24. *Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

25. *Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32(1): 44-51.

26. *Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile.

27. *Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=061D7B6A0986DFF1D49C588A9F80631F.2_cid363?__blob=publicationFile.

28. KoQK ADTu. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland (2002–2011). [online] 2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.

29. *Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 17.08.2016 [Zugriff: 12.01.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.

30. *Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 17.08.2016 [Zugriff: 12.01.2017]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.

31. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzell. BC; Survival [online]. 22.09.206 [Zugriff: 22.02.2017]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.

32. *Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4): e002560.

33. *Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24(8): 1254-1261.

34. *Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, Pettirossi V, Navarro A, Conte D et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. Am J Pathol 2009; 174: 661-670.

35. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823-1833.

36. *Aggarwal C, Rodríguez Abreu D, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T et al. Prevalence of PD-L1 expression in patients with non–small cell lung cancer screened for enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024: presented at the ESMO 2016 meeting. 2016.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (NSCLC): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-41 [online]. 27.09.2016 [Zugriff: 30.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 440). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1604/2016-07-01_Nutzenbewertung-%20IQWiG_Crizotinib_D-240.pdf.

38. *Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. [Zugriff: 12.01.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.

39. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 01.03.2017]. URL: https://www.fachinfo.de/.

40. *Axios Pharma. Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 09.01.2017]. URL: http://fachinformation.srz.de/pdf/axiospharma/vinorelbinaxios10mgml.pdf.

41. *Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. [Zugriff: 03.02.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html.

Mit * gekennzeichnete Zitate stellen unbearbeitete Zitate des pU dar.

Anhang A – Ergebnisse der Gesamtpopulation

Tabelle 20: Platinbasierte Kombinationschemotherapie im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 024 – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Art des Kombinationschemotherapieregime	**nicht plattenepitheliale Histologie**	**plattenepitheliale Histologie**	**Gesamt**
KEYNOTE 024	N[a] = 123	N[a] = 27	N[a] = 150
cisplatinbasierte Kombinationschemotherapie, n (%)	40 (32,5)[b]	7 (25,9)[b]	47 (31)[b]
Cisplatin und Gemcitabin, n (%)	4 (3,2[b])	7 (25,9[b])	11 (7,3)
Cisplatin und Pemetrexed, n (%)			
ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie	18 (14,6[b])	0 (0)	18 (12)
mit Pemetrexed Erhaltungstherapie	18 (14,6[b])	0 (0)	18 (12)
carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie	83 (67,5)[b]	20 (74,1)[b]	103 (69)[b]
Carboplatin und Gemcitabin, n (%)	5 (4,1)[b]	15 (55,5)[b]	20 (13,3)
Carboplatin und Pemetrexed, n (%)			
ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie	38 (30,9[b])	0 (0)	38 (25,3)
mit Pemetrexed Erhaltungstherapie	28 (22,8[b])	0 (0)	28 (18,7)
Carboplatin und Paclitaxel, n (%)			
ohne Pemetrexed-Erhaltungstherapie	12 (9,8[b])	5 (18,5[b])	17 (11,3)
mit Pemetrexed Erhaltungstherapie	0 (0)	0 (0)	0 (0)

a: Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation
b: eigene Berechnung
n: Anzahl Patienten mit Regime; N: Anzahl randomisierter Patienten

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Pembrolizumab**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**
KEYNOTE 024	N[b] = 154	N[b] = 151
Alter [Jahre], MW (SD)	64 (10)	65 (10)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	37 / 63
Ethnie, n (%)		
weiß	125 (81,2)	126 (83,4)
asiatisch	25 (16,2)	21 (13,9)
schwarz / afroamerikanisch	2 (1,3)	2 (1,3)
andere	0 (0)	2 (1,3)
unbekannt	2 (1,3)	0 (0)
Region, n (%)		
nicht ostasiatisch	133 (86,4)	132 (87,4)
ostasiatisch	21 (13,6)	19 (12,6)
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	5 (3,2)	19 (12,6)
ehemalig	115 (74,7)	101 (66,9)
aktiv	34 (22,1)	31 (20,5)
ECOG Leistungsstatus, n (%)		
0	54 (35,1)	53 (35,1)
1	99 (64,3)	98 (64,9)
2	1 (0,6)	0 (0)
Krankheitsstadium, n (%)		
IIIB	1 (0,6)	1 (0,7)
IV	153 (99,4)	150 (99,3)
Metastasierung[c], n (%)		
M0	1 (0,6)	1 (0,7)
M1	29 (18,8)	34 (22,5)
M1A	47 (30,5)	41 (27,2)
M1B	77 (50,0)	74 (49,0)
MX	0 (0)	1 (0,7)
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]		
Mittelwert (SD)	5,7 (13,4)	6,2 (23,7)
Tumorgröße zu Studienbeginn [mm]		
Mittelwert (SD)	90,9 (53,4)	99,8 (63,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Pembrolizumab**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**
KEYNOTE 024	N[b] = 154	N[b] = 151
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	18 (11,7)	10 (6,6)
nein	136 (88,3)	141 (93,4)
Histologie, n (%)		
plattenepithelial	29 (18,8)	27 (17,9)
nicht plattenepithelial	125 (81,2)	124 (82,1)
Vorangegangene Therapien, n (%)		
Adjuvante Vortherapie	6 (3,9)	3 (2,0)
Neoadjuvante Vortherapie	3 (1,9)	1 (0,7)
Therapieabbruch[d, e], n (%)	80 (51,9)	106 (70,7)
Studienabbruch[f], n (%)	14 (9,1[g])	14 (9,3[g])

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
c: Ausmaß der Metastasierung: M0: keine Anzeichen für Fernmetastasen; M1: Fernmetastasen vorhanden; M1A: Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knoten Befall, Maligner Pleuraerguss, Maligner Perikarderguss; M1B: Fernmetastasen; MX: Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
d: hauptsächlich aufgrund von Progression der Erkrankung (Pembrolizumab n = 46; platinbasierte Chemotherapie n = 63) und aufgrund von UE (Pembrolizumab n = 17; platinbasierte Chemotherapie n = 16); beinhaltet Todesfälle (Pembrolizumab n = 6; platinbasierte Chemotherapie n = 9)
e: Patienten mit Erreichen der maximale Zyklenanzahl (Pembrolizumab n = 0; platinbasierte Chemotherapie n = 29)
f: beinhaltet Studienabbruch wegen UE (Pembrolizumab n = 9; platinbasierte Chemotherapie n = 8) und Rückzug der Einwilligungserklärung (Pembrolizumab n = 5; platinbasierte Chemotherapie n = 5) und Studienabbruch wegen Progression (Pembrolizumab n = 0; platinbasierte Chemotherapie n = 1)
g: selbst berechnet
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 22: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Pembrolizumab**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**
KEYNOTE 024	N[b] = 154	N[b] = 150
Behandlungsdauer [Monate[c]]		
Median [Min; Max]	7,0 [0,0; 18,7]	3,5[d] [0,0; 16,8]
Mittelwert (SD)	6,8 (4,8)	4,0 (3,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben	k. A.	
Morbidität	k. A.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	
Nebenwirkungen	k. A.	

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation
c: eigene Umrechnung aus Tagesangaben
d: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5. Im Modul 4 sind für den Vergleichsarm 6,4 Monate als mediane Behandlungsdauer angegeben.
k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 23: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N[b]	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
KEYNOTE 024					
Mortalität					
Gesamtüberleben	154	n. e. [n. b.; n. b.] 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,010
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]					
Dyspnoe	151	n. e. [9,9; n. b.] 40 (26,5)	148	n. e. [n. b.; n. b.] 52 (35,1)	0,63 [0,42; 0,96]; 0,031
Fatigue	151	5,1 [1,4; 9,6] 72 (47,7)	148	2,4 [1,4; 3,5] 84 (56,8)	0,71 [0,51; 0,97]; 0,033
Schlaflosigkeit	151	n. e. [8,3; n. b.] 50 (33,1)	148	7,1 [4,2; n. b.] 57 (38,5)	0,70 [0,48; 1,03]; 0,072
Schmerzen	151	7,6 [4,5; 10,7] 68 (45,0)	148	5,4 [3,7; 6,2] 72 (48,6)	0,72 [0,51; 1,01]; 0,060
Appetitverlust	151	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (27,2)	148	6,5 [4,2; 10,7] 58 (39,2)	0,56 [0,37; 0,83]; 0,005
Diarrhoe	151	n. e. [12,5; n. b.] 32 (21,2)	148	11,1 [7,1; n. b.] 41 (27,7)	0,63 [0,40; 1,01]; 0,054
Übelkeit und Erbrechen	151	15,9 [15,9; n. b.] 37 (24,5)	148	5,6 [3,7; 7,2] 62 (41,9)	0,39 [0,25; 0,59]; < 0,001
Obstipation	151	n. e. [8,3; n. b.] 44 (29,1)	148	5,4 [3,5; 6,2] 66 (44,6)	0,49 [0,33; 0,73]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]					
Dyspnoe	151	8,3 [2,4; n. b.] 65 (43,0)	148	4,0 [2,4; 5,6] 66 (44,6)	0,88 [0,62; 1,24]; 0,457
Schmerzen (Brust)	151	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (18,5)	148	n. e. [7,7; n. b.] 37 (25,0)	0,62 [0,38; 1,02]; 0,059
Schmerzen (Arm/Schulter)	151	11,8 [9,9; n. b.] 47 (31,1)	148	9,1 [7,8; n. b.] 36 (24,3)	1,11 [0,71; 1,72]; 0,658
Schmerzen (andere)	151	7,6 [5,1; 10,7] 68 (45,0)	148	6,4 [3,5; 8,3] 62 (41,9)	0,90 [0,63; 1,28]; 0,556
Husten	151	n. e. [9,7; n. b.] 45 (29,8)	148	8,2 [6,2; 14,1] 50 (33,8)	0,75 [0,50; 1,14]; 0,178

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N[b]	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
KEYNOTE 024					
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[d]					
Hämoptoe	151	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (7,3)	148	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (10,1)	0,59 [0,27; 1,29]; 0,189
Alopezie	151	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (9,3)	148	3,5 [1,9; 4,6] 73 (49,3)	0,09 [0,05; 0,17]; < 0,001
Dysphagie	151	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (15,2)	148	12,2 [9,1; n. b.] 39 (26,4)	0,44 [0,26; 0,74]; 0,002
Mundschmerzen	151	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (15,9)	148	7,4 [5,8; n. b.] 46 (31,1)	0,33 [0,20; 0,54]; < 0,001
periphere Neuropathie	151	13,8 [8,3; n. b.] 44 (29,1)	148	4,9 [3,7; 7,4] 63 (42,6)	0,49 [0,33; 0,73]; < 0,001
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
Responderkriterium 10 Punkte	151	n. e. [5,1; n. b.] 57 (37,7)	148	3,9 [2,2; 5,6] 74 (50,0)	0,62 [0,44; 0,89]; 0,008
Responderkriterium 7 Punkte	151	6,7 [2,4; n. b.] 66 (43,7)	148	3,0 [1,4; 4,0] 79 (53,4)	0,69 [0,49; 0,96]; 0,030
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[d]					
globaler Gesundheitsstatus	151	11,8 [5,8; n. b.] 57 (37,7)	148	3,7 [2,2; 5,6] 69 (46,6)	0,65 [0,45; 0,93]; 0,017
emotionale Funktion	151	n. e. [11,8; n. b.] 39 (25,8)	148	12,1 [7,1; n. b.] 44 (29,7)	0,71 [0,45; 1,10]; 0,120
kognitive Funktion	151	8,3 [5,5; n. b.] 60 (39,7)	148	5,5 [3,5; n. b.] 57 (38,5)	0,85 [0,59; 1,23]; 0,391
körperliche Funktion	151	9,0 [7,2; n. b.] 62 (41,1)	148	3,5 [1,7; 4,4] 77 (52,0)	0,57 [0,41; 0,81]; 0,001
Rollenfunktion	151	9,0 [5,6; n. b.] 59 (39,1)	148	4,1 [2,4; 6,1] 73 (49,3)	0,62 [0,44; 0,88]; 0,007
soziale Funktion	151	n. e. [7,6; n. b.] 51 (33,8)	148	2,6 [1,4; 4,2] 75 (50,7)	0,49 [0,34; 0,70]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N[b]	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
KEYNOTE 024					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	154	0,3 [0,2; 0,4] 148 (96,1)	150	0,1 [0,1; 0,2] 145 (96,7)	–
SUE	154	12,4 [6,2; n. b.] 68 (44,2)	150	15,0 [5,3; n. b.] 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	154	6,2 [4,2; 10,2] 82 (53,2)	150	1,4 [1,0; 2,1] 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001
spezifische UE					
immunvermittelte UE	154	n. e. [11,8; n. b.] 45 (29,2)	150	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (4,7)	6,91 [3,10; 15,38]; < 0,001
immunvermittelte SUE	154	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (11,0)	150	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (0,7)	18,59 [2,47; 139,80]; 0,005
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	154	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (9,7)	150	n. e. [n. b.; n. b.] 1 (0,7)	15,41 [2,04; 116,70]; 0,008
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	154	5,1 [3,1; 10,7] 80 (51,9)	150	0,7 [0,3; 1,2] 107 (71,3)	0,45 [0,34; 0,61]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes	154	8,3 [4,1; 11,9] 70 (45,5)	150	n. e. [n. b.; n. b.] 32 (21,3)	2,42 [1,59; 3,69]; < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	154	n. e. [6,0; n. b.] 61 (39,6)	150	2,1 [1,4; 7,9] 82 (54,7)	0,56 [0,40; 0,78]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	154	n. e. [12,4; n. b.] 42 (27,3)	150	n. e. [7,1; n. b.] 57 (38,0)	0,64 [0,43; 0,96]; 0,030
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE)	154	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (16,2)	150	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (8,0)	2,05 [1,03; 4,09]; 0,042

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**
	N[b]	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[c]**
KEYNOTE 024					
Nebenwirkungen					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	154	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (4,5)	150	n. e. [4,5; n. b.] 56 (37,3)	0,09 [0,04; 0,21]; < 0,001
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI]; p-Wert[e]**
Abbruch wegen UE	154	14 (9,1)	150	21 (14,0)	0,65 [0,34; 1,23]; 0,226

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: betrifft nur die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einem ausgeteilten Fragebogen zu Studienbeginn
c: Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial), p-Wert aus Wald-Test
d: Dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte.
e: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [12]])
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D VAS: EuroQol-5 Dimensions visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lungenkrebs 13;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**	
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
KEYNOTE 024						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
Weiblich	62	n. e. [12,8; n. b.] 20 (32,3)	56	n. e. [12,4; n. b.] 18 (32,1)	0,95 [0,50; 1,83]	0,882
Männlich	92	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (26,1)	95	9,8 [7,3; n. b.] 46 (48,4)	0,47 [0,28; 0,77]	0,003
Gesamt					Interaktion:	0,089
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[b]						
Übelkeit & Erbrechen						
Geschlecht						
Weiblich	61	15,9 [5,5; 15,9] 21 (34,4)	54	6,0 [4,2; n. b.] 18 (33,3)	0,86 [0,43; 1,72]	0,668
Männlich	90	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (17,8)	94	5,4 [1,5; 6,5] 44 (46,8)	0,23 [0,13; 0,41]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,004
Obstipation						
Alter						
< 65 Jahre	77	n. e. [11,8; n. b.] 18 (23,4)	63	5,7 [1,8; 8,3] 27 (42,9)	0,30 [0,16; 0,58]	< 0,001
≥ 65 Jahre	74	8,3 [3,5; n. b.] 26 (35,1)	85	5,4 [3,4; 7,6] 39 (45,9)	0,70 [0,42; 1,17]	0,170
Gesamt					Interaktion:	0,049

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt** **Merkmal** **Subgruppe**	**Pembrolizumab**		**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[a]**		**Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**	
	N	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
KEYNOTE 024						
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung[b]						
Schmerzen (Brust)						
Geschlecht						
Weiblich	61	n. e. [5,9; n. b.] 15 (24,6)	54	n. e. [7,7; n. b.] 12 (22,2)	1,39 [0,63; 3,09]	0,414
Männlich	90	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (14,4)	94	n. e. [6,8; n. b.] 25 (26,6)	0,40 [0,20; 0,79]	0,008
Gesamt					Interaktion:	0,019
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung[b]						
Emotionale Funktion						
Geschlecht						
Weiblich	61	9,5 [5,7; n. b.] 21 (34,4)	54	n. e. [10,7; n. b.] 14 (25,9)	1,35 [0,66; 2,75]	0,413
Männlich	90	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (20,0)	94	13,0 [6,2; n. b.] 30 (31,9)	0,42 [0,23; 0,78]	0,006
Gesamt					Interaktion:	0,015

a: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
b: dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 024 (Gesamtpopulation)

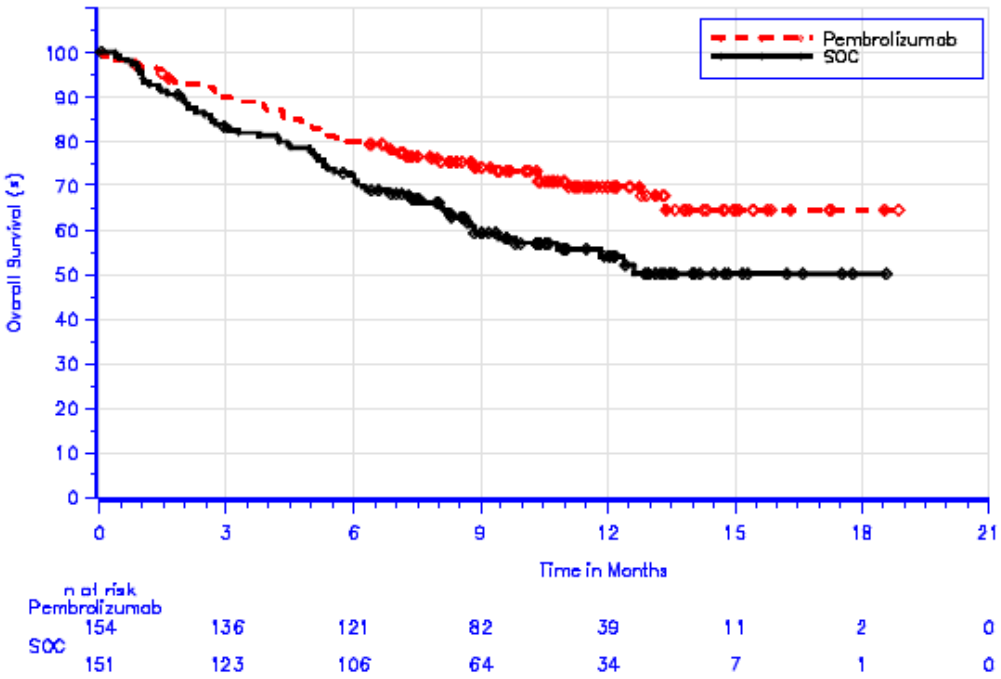

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Gesamtpopulation)

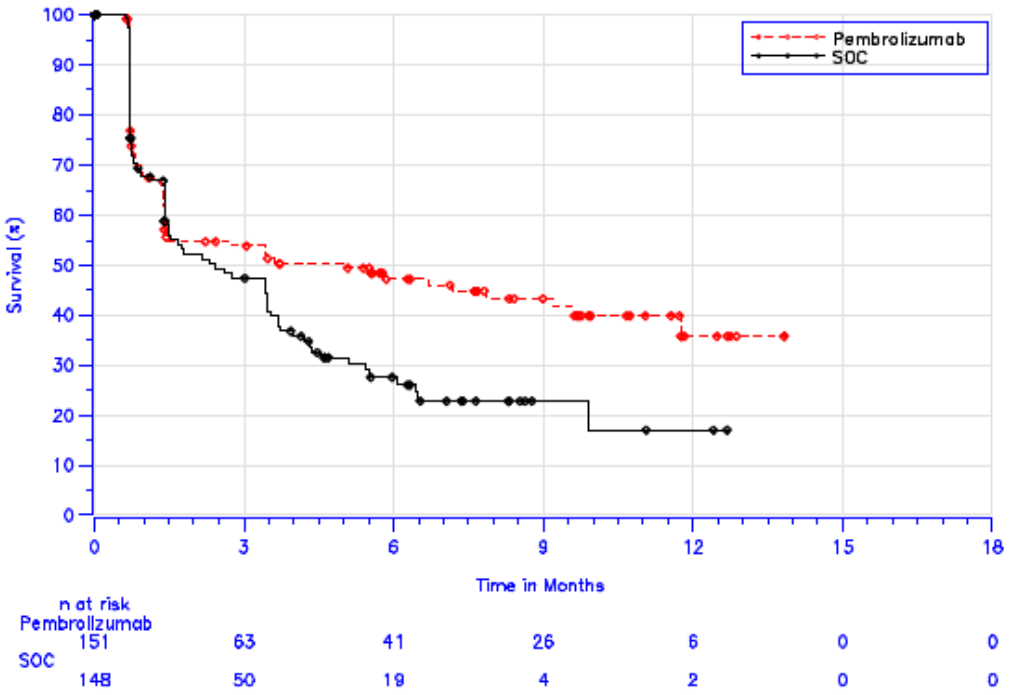

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Erschöpfung (Gesamtpopulation)

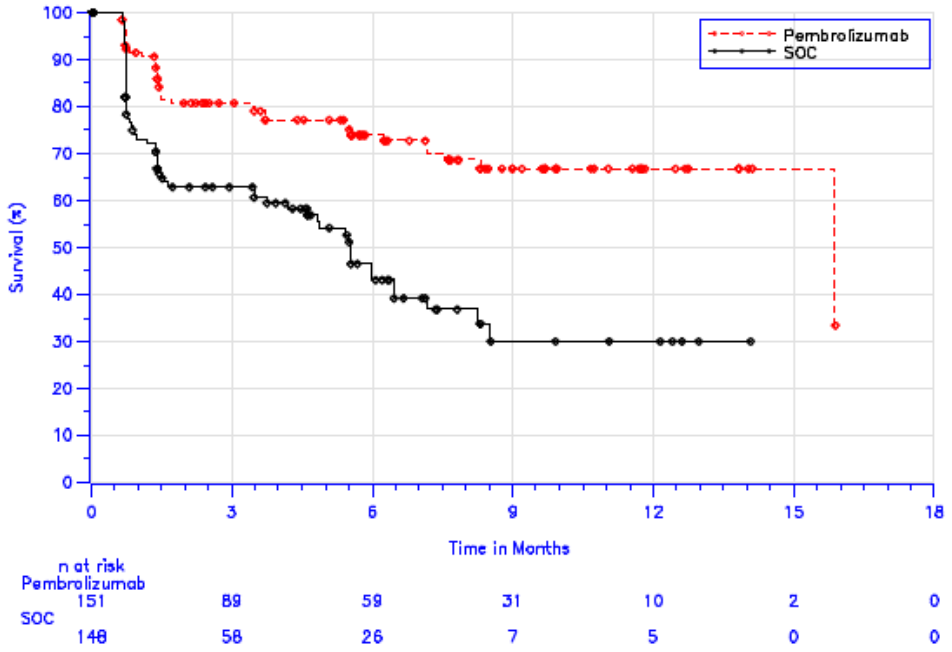

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen (Gesamtpopulation)

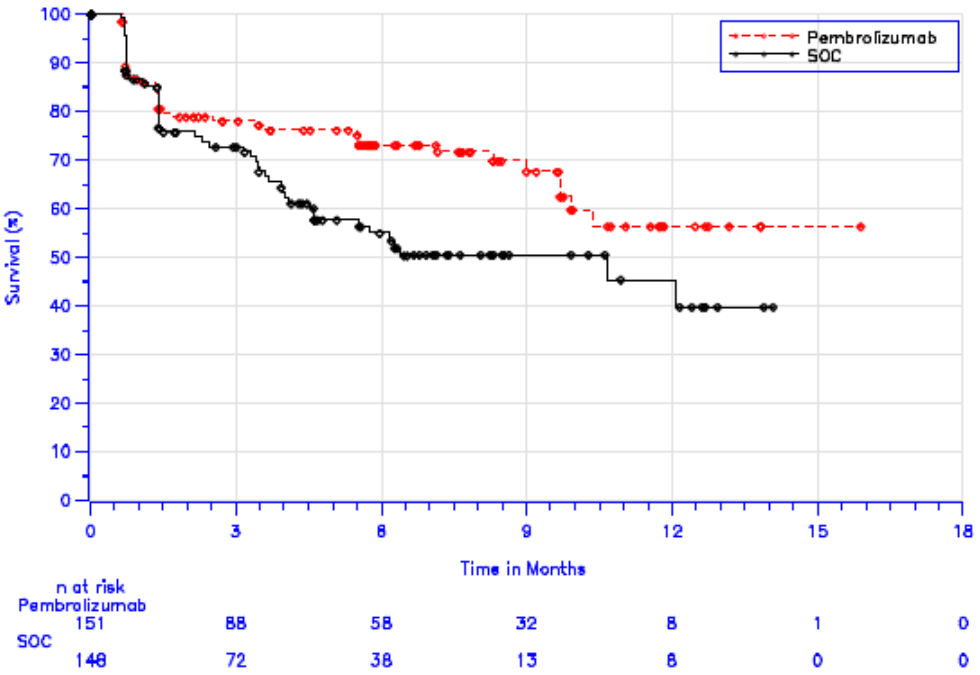

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Dyspnoe (Gesamtpopulation)

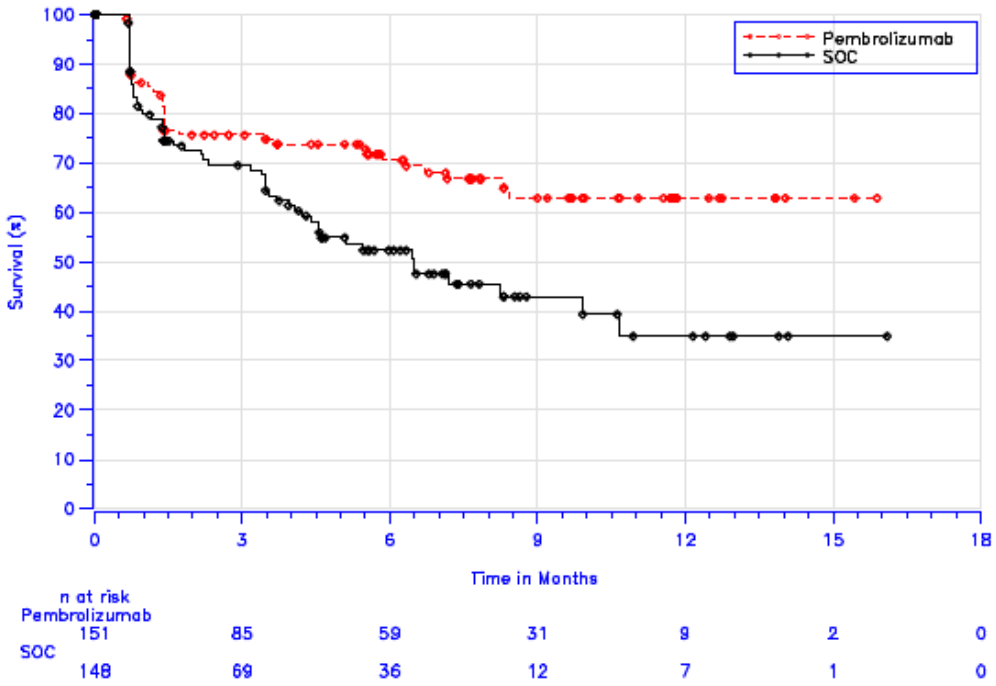

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Appetitverlust (Gesamtpopulation)

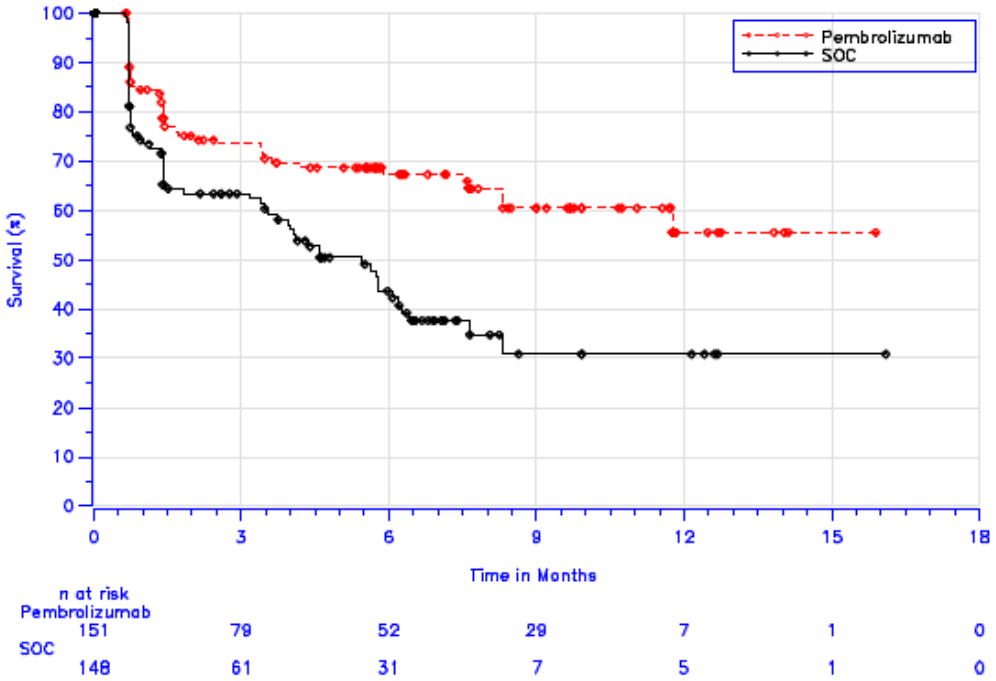

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Obstipation (Gesamtpopulation)

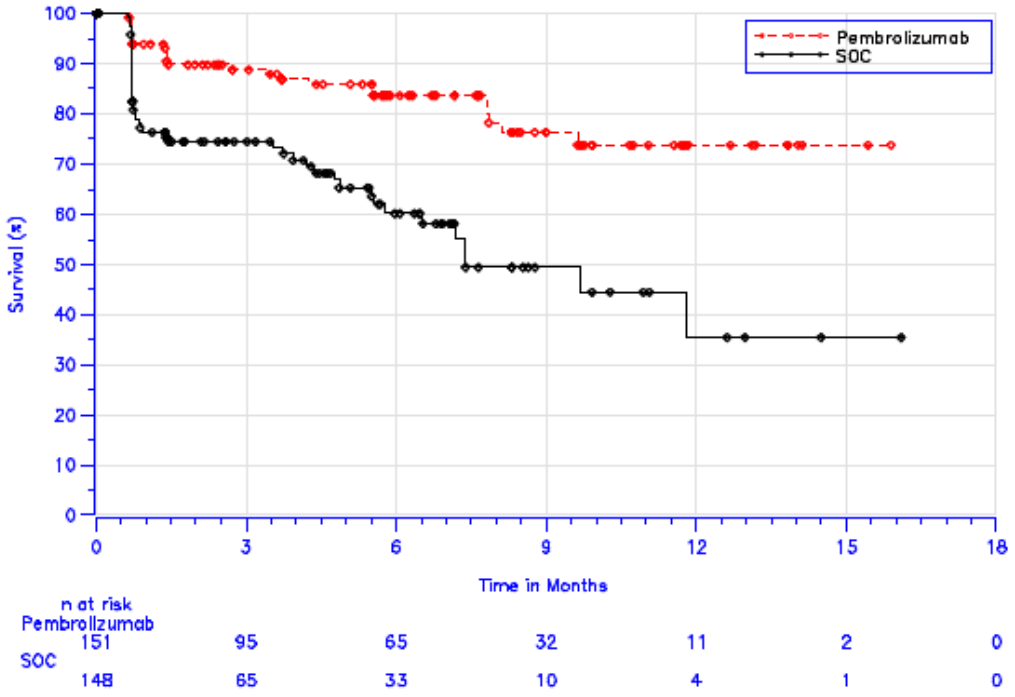

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Mundschmerzen (Gesamtpopulation)

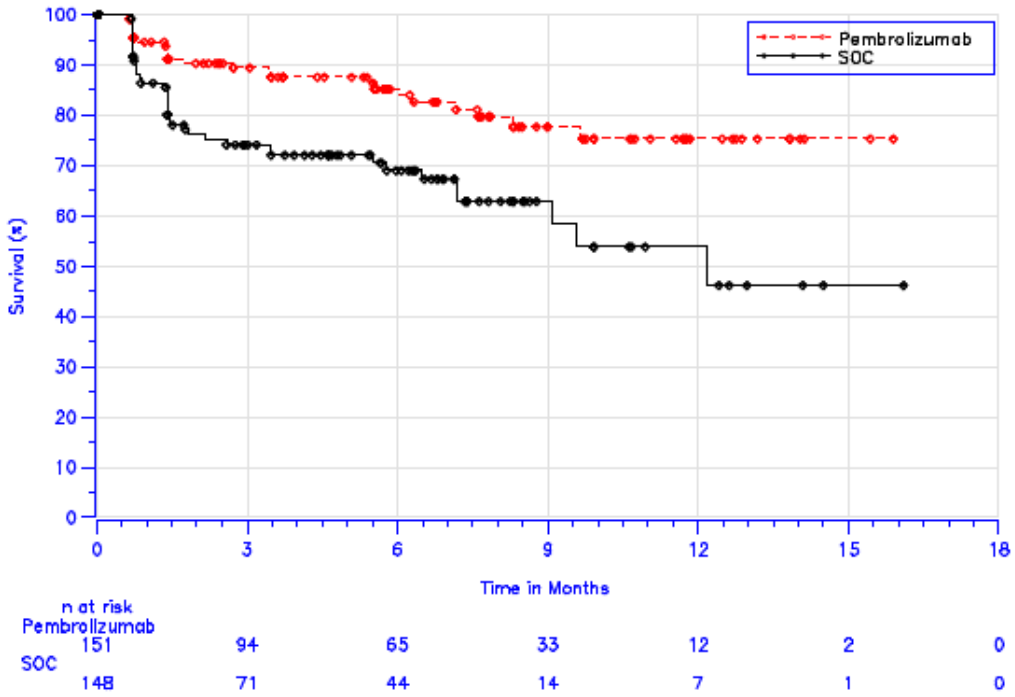

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Dysphagie (Gesamtpopulation)

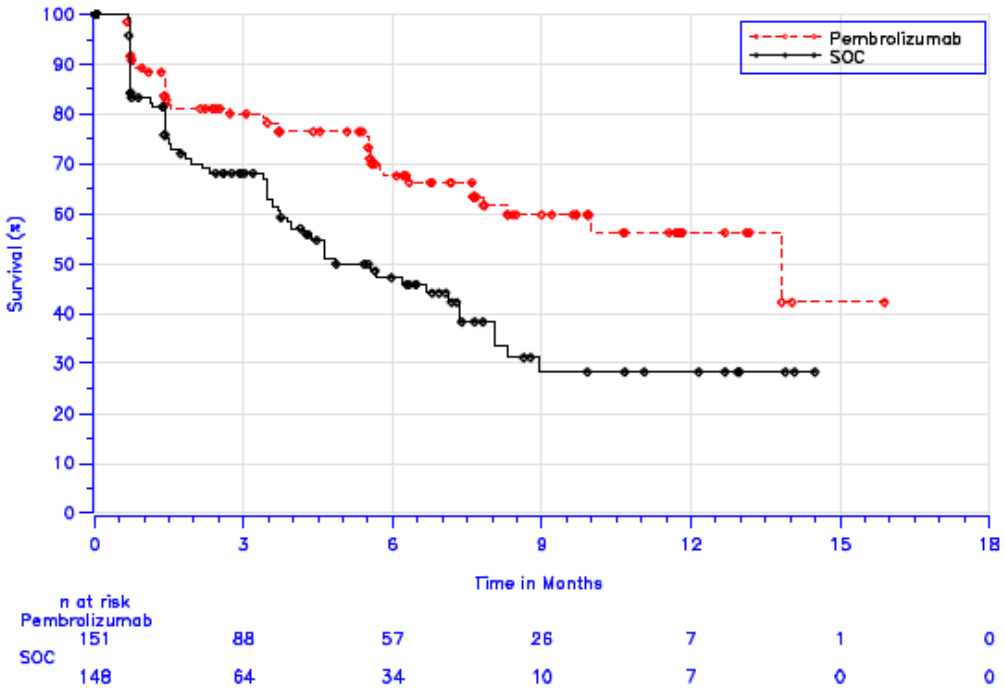

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 periphere Neuropathie (Gesamtpopulation)

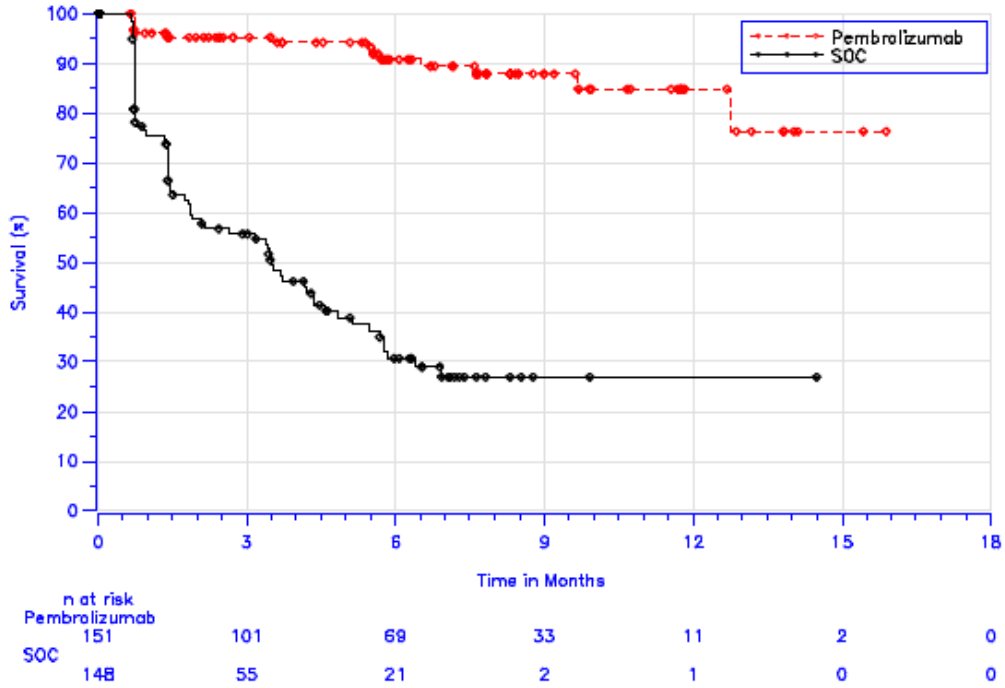

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-LC13 Alopezie (Gesamtpopulation)

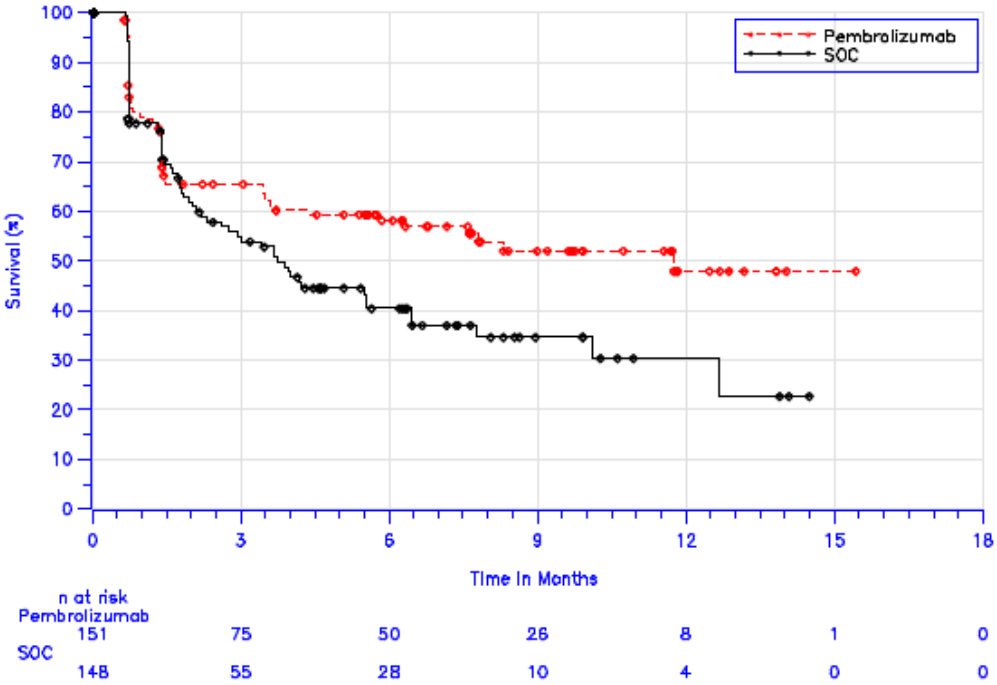

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Gesamtpopulation)

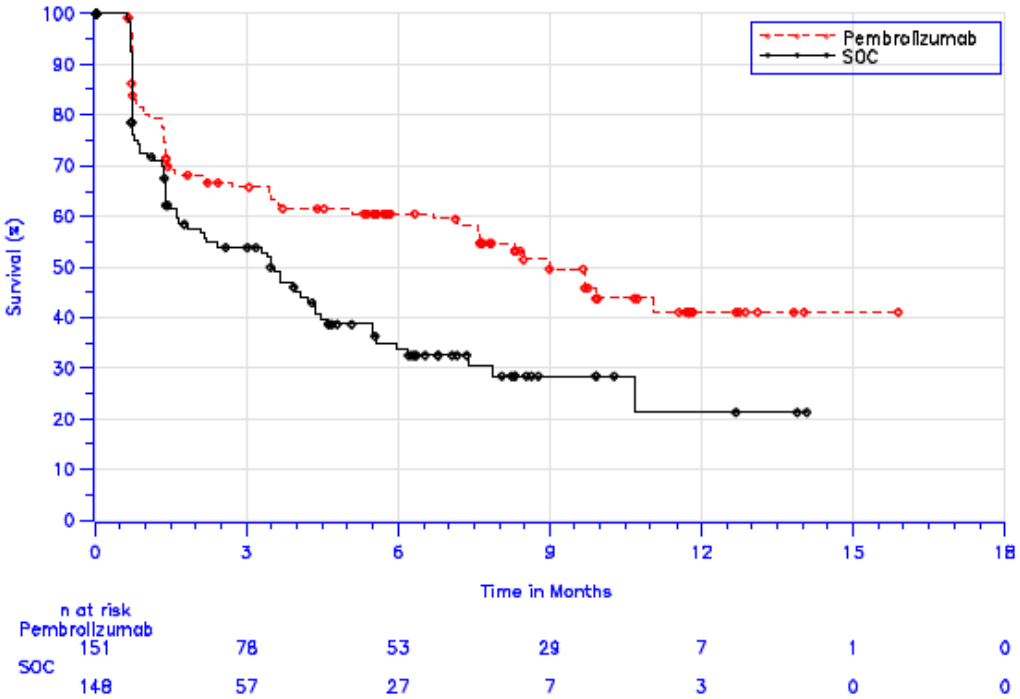

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Gesamtpopulation)

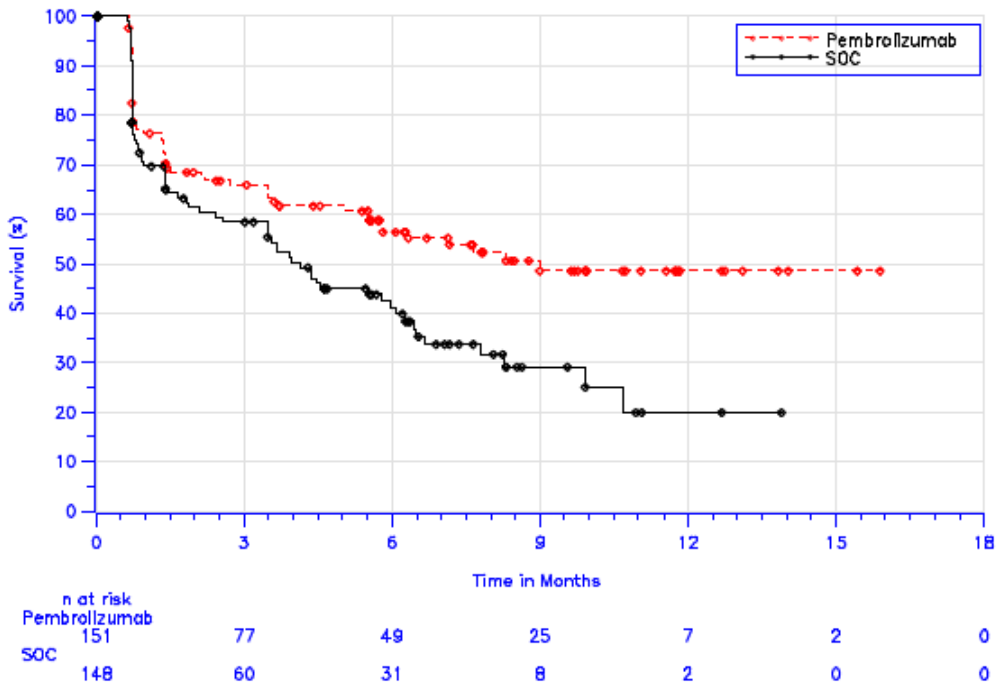

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Gesamtpopulation)

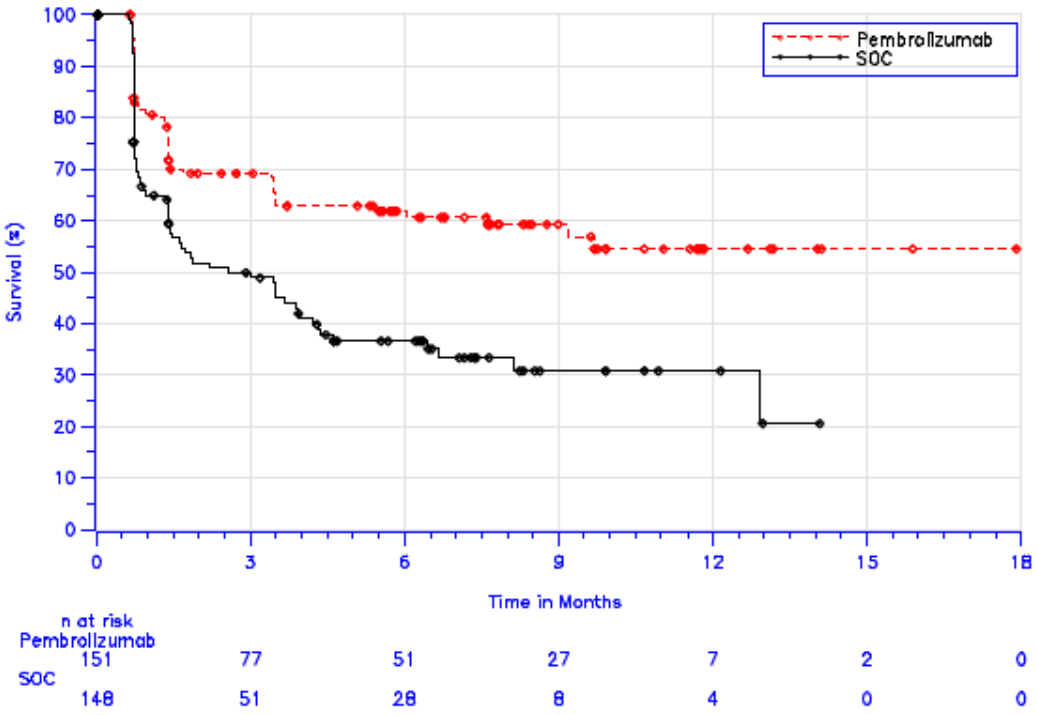

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Gesamtpopulation)

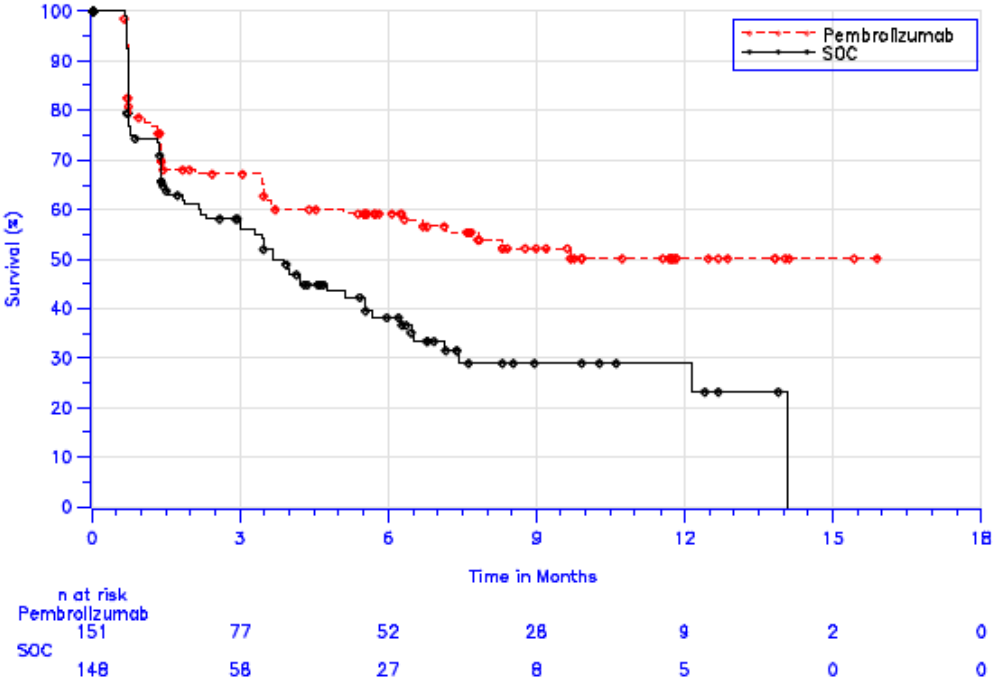

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) (Gesamtpopulation)

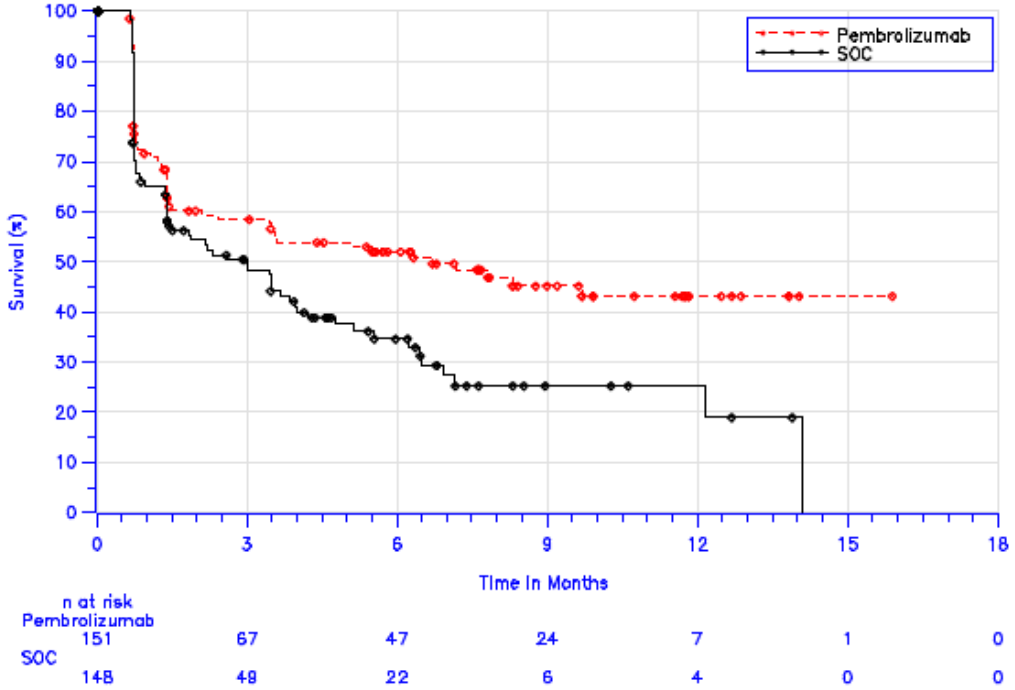

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) (Gesamtpopulation)

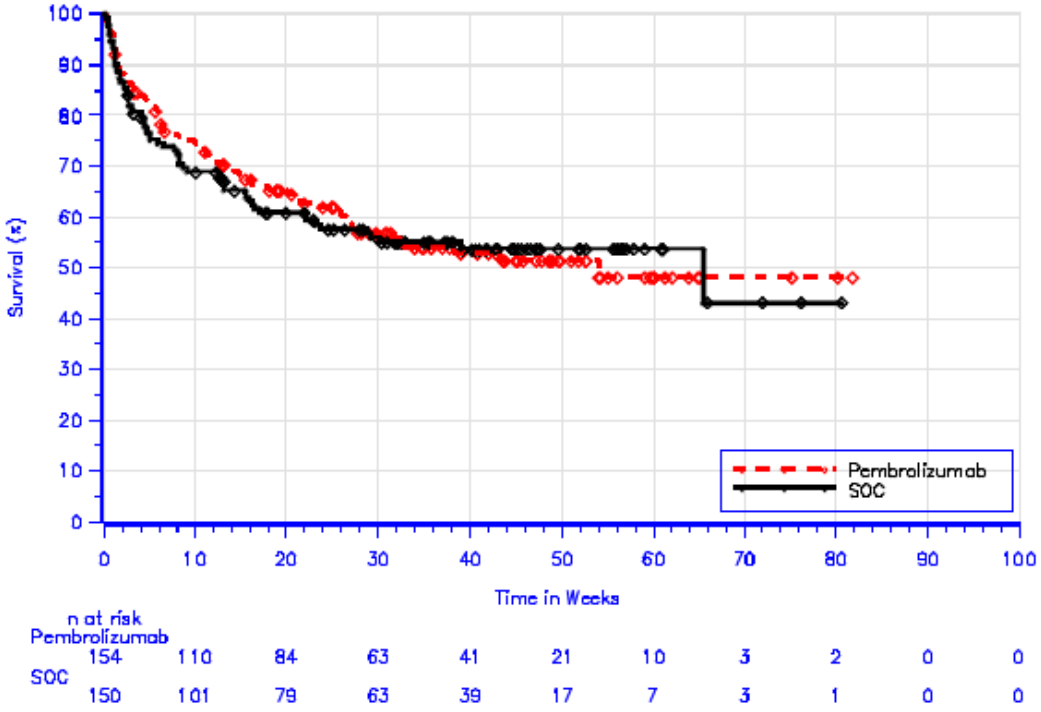

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Gesamtpopulation)

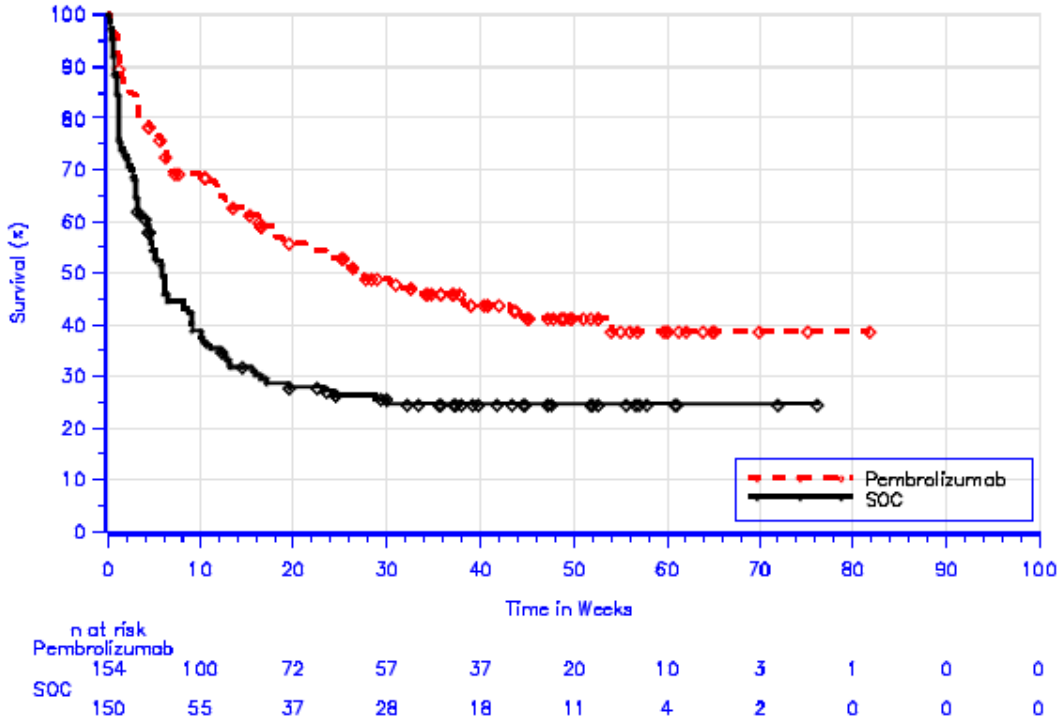

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation)

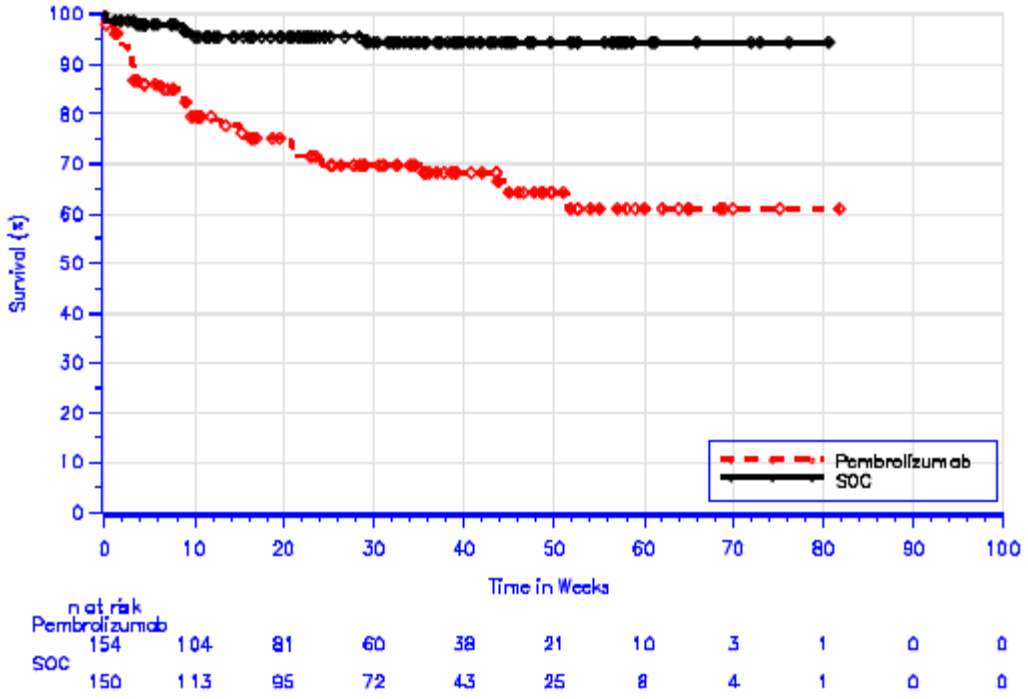

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte UE (Gesamtpopulation)

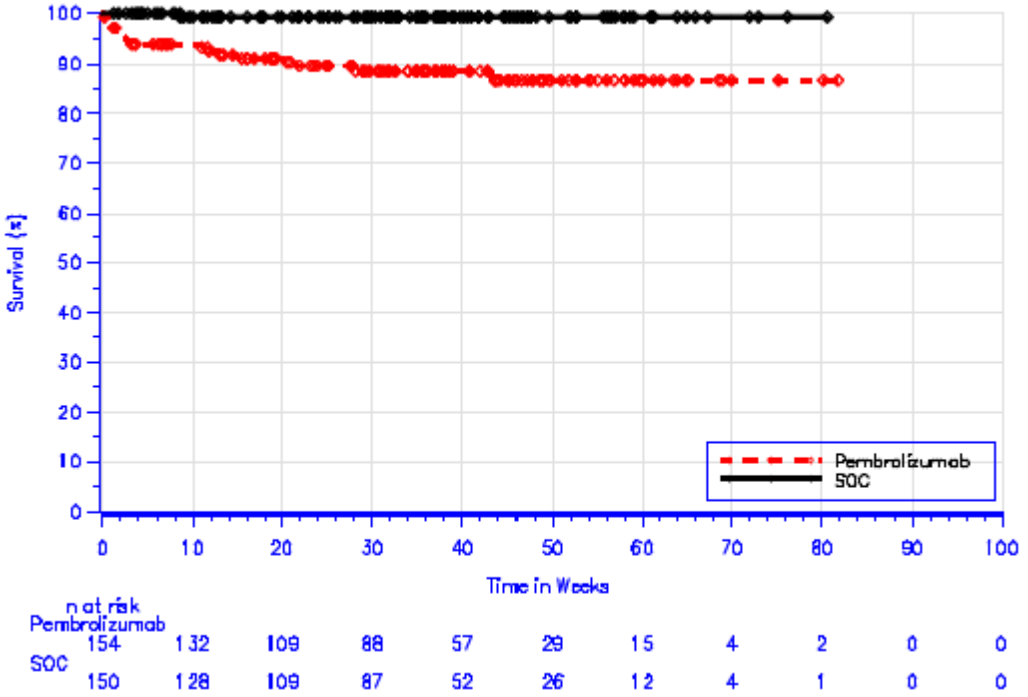

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte SUE (Gesamtpopulation)

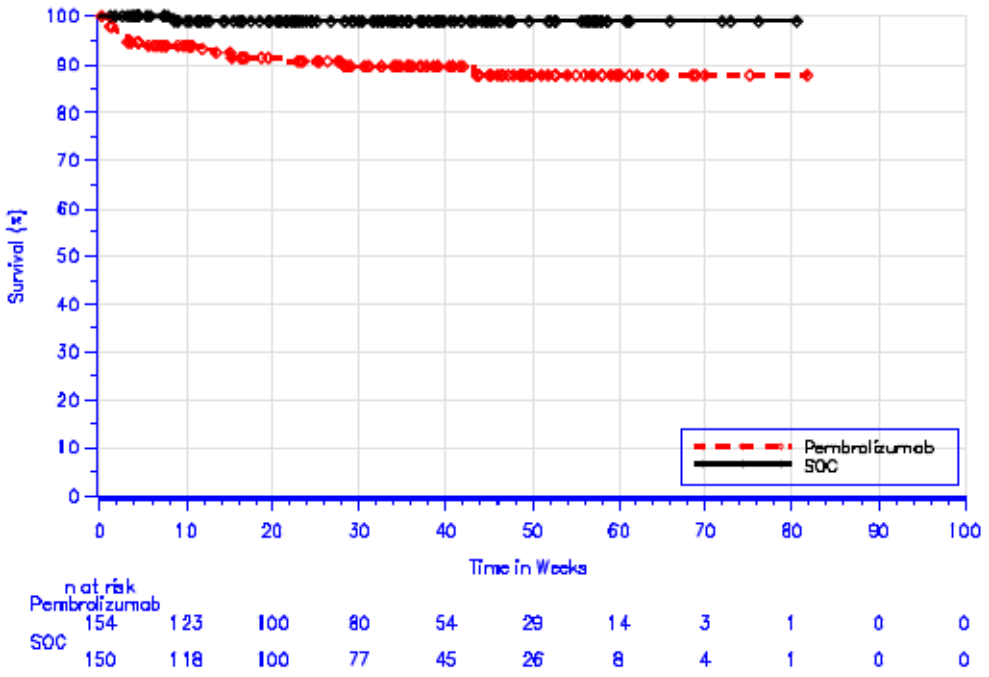

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Gesamtpopulation)

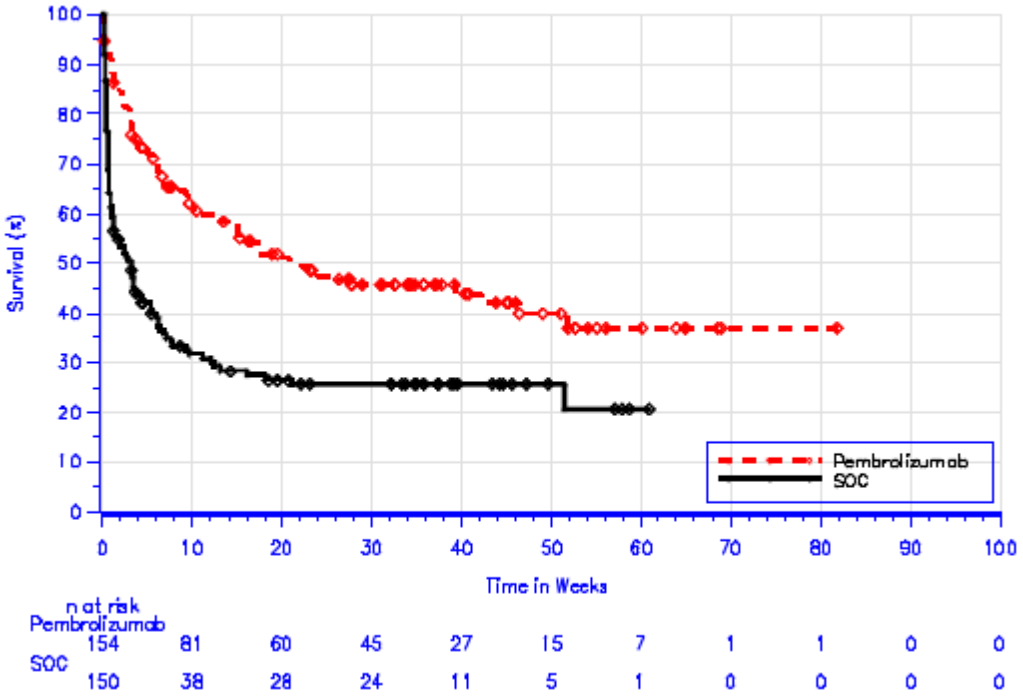

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UE) (Gesamtpopulation)

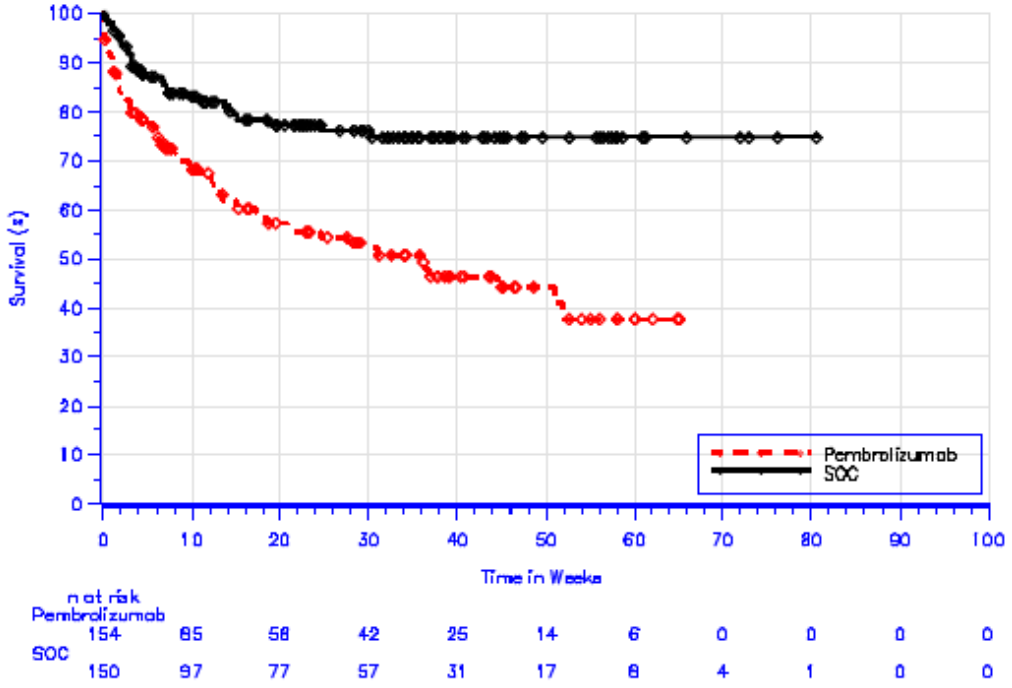

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve SOC der Haut und des Unterhautzellgewebes (UE) (Gesamtpopulation)

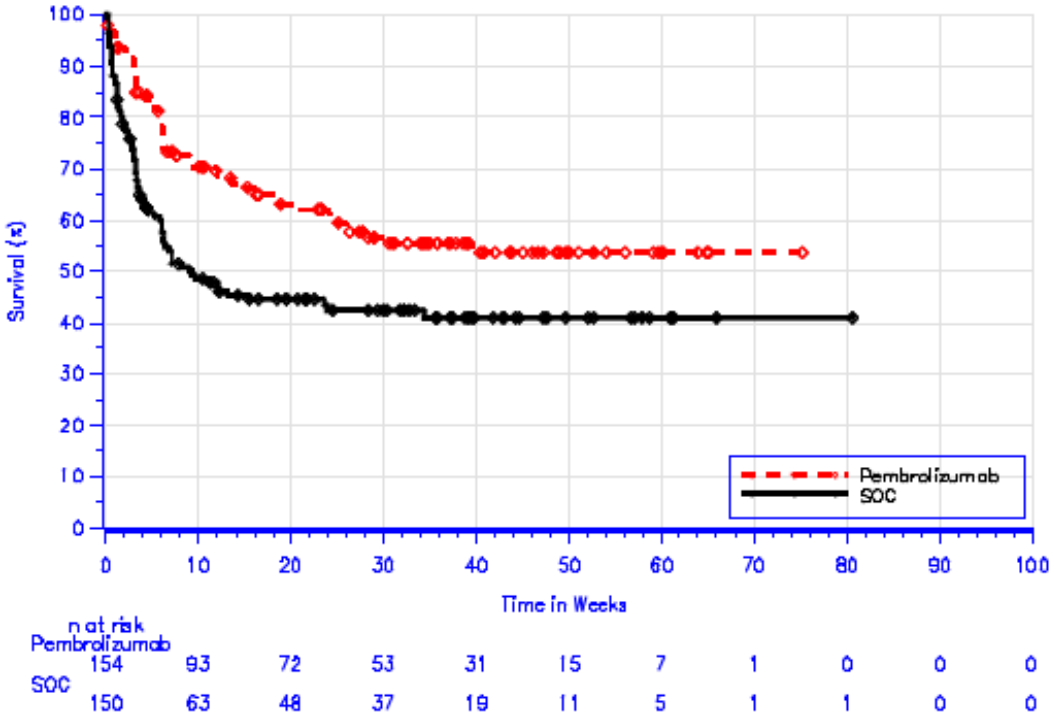

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen (UE)

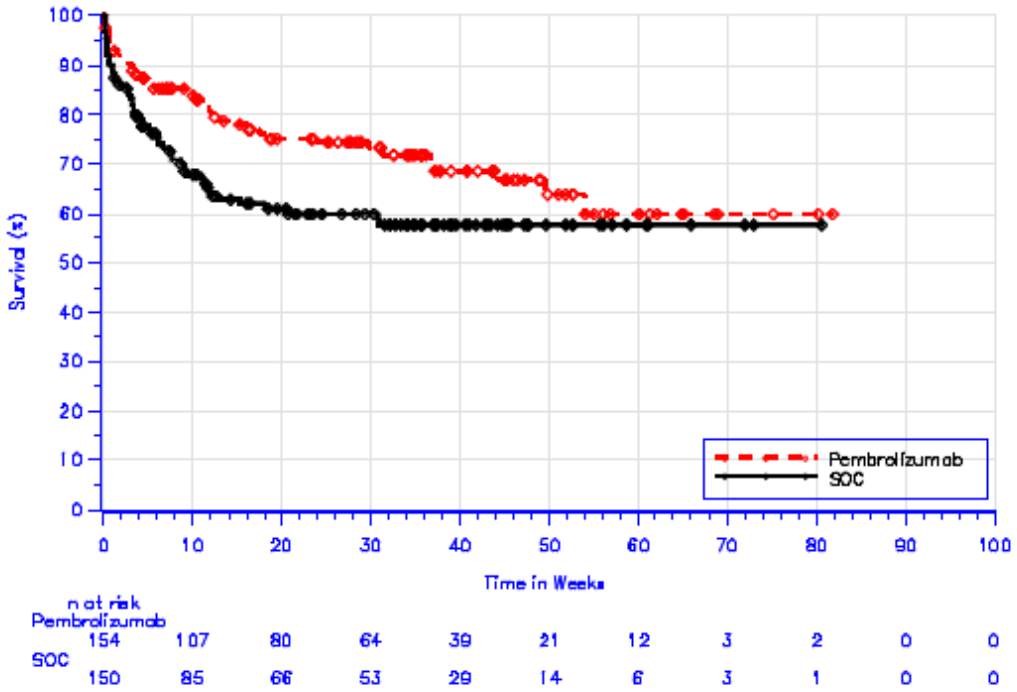

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Nervensystems (UE) (Gesamtpopulation)

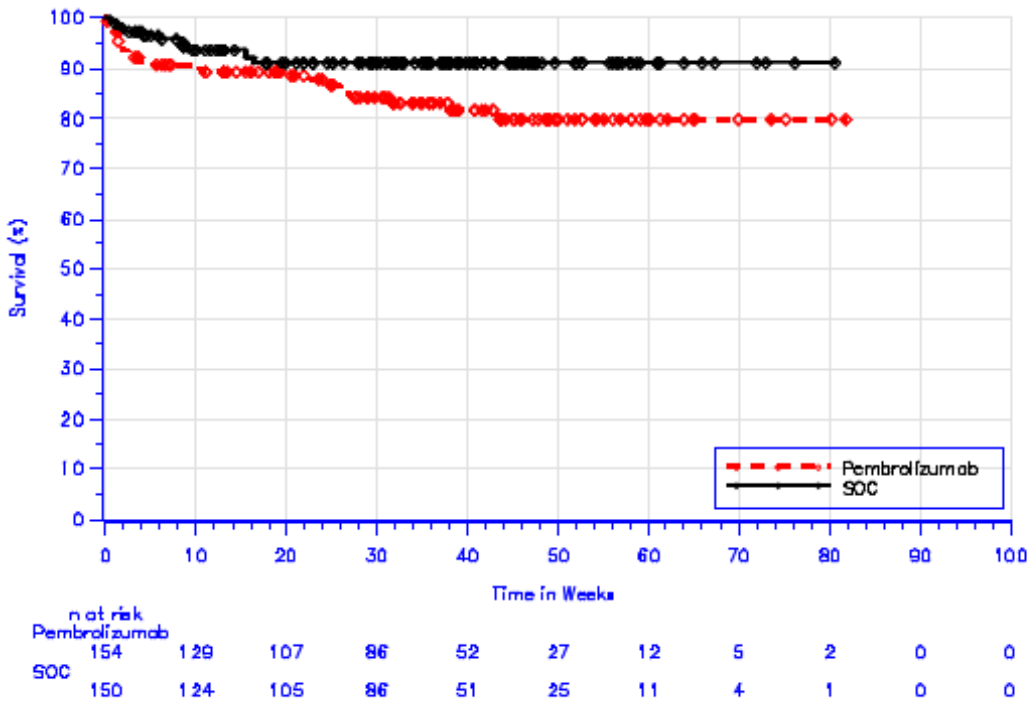

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) (Gesamtpopulation)

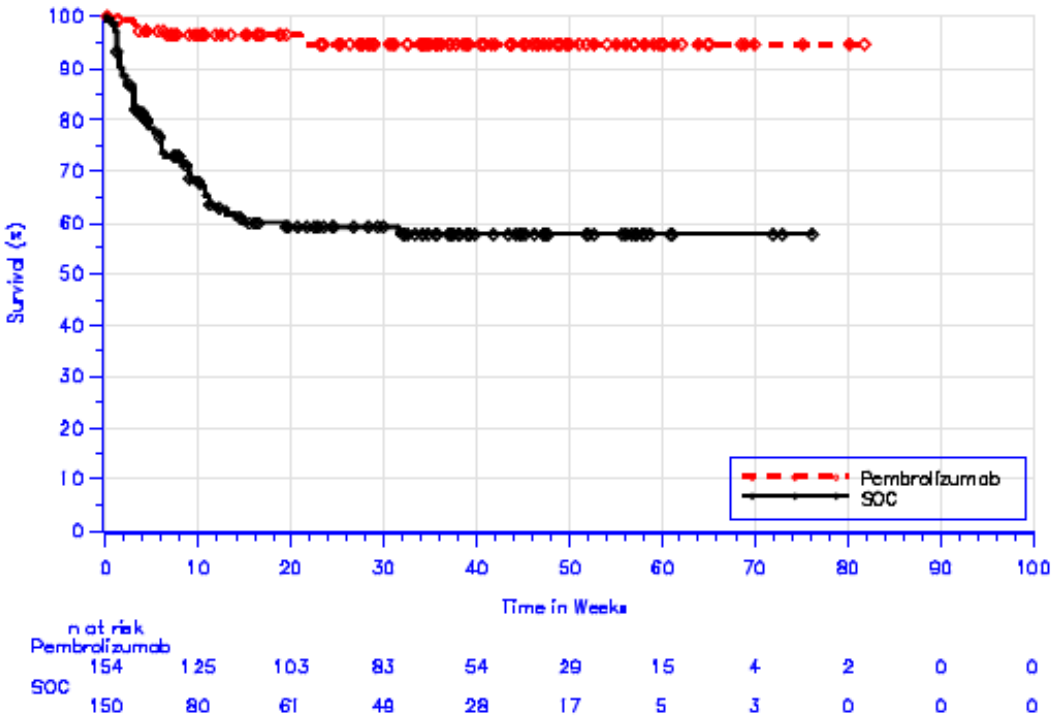

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) (Gesamtpopulation)

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (nur für Gesamtpopulation vorhanden)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Gesamtrate UE	148 (96,1)	145 (96,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	80 (51,9)	107 (71,3)
Uebelkeit	30 (19,5)	70 (46,7)
Erbrechen	12 (7,8)	36 (24,0)
Obstipation	32 (20,8)	34 (22,7)
Diarrhoe	32 (20,8)	33 (22,0)
Stomatitis	7 (4,5)	18 (12,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (18,2)	100 (66,7)
Anaemie	20 (13,0)	79 (52,7)
Neutropenie	2 (1,3)	36 (24,0)
Thrombozytopenie	2 (1,3)	20 (13,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	91 (59,1)	96 (64,0)
Ermuedung	32 (20,8)	53 (35,3)
Fieber	24 (15,6)	14 (9,3)
Asthenie	10 (6,5)	16 (10,7)
Oedem peripher	16 (10,4)	15 (10,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	61 (39,6)	82 (54,7)
Appetit vermindert	31 (20,1)	49 (32,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	77 (50,0)	72 (48,0)
Dyspnoe	34 (22,1)	24 (16,0)
Husten	26 (16,9)	21 (14,0)
Untersuchungen	62 (40,3)	72 (48,0)
Kreatinin im Blut erhoeht	10 (6,5)[c]	20 (13,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,6)	20 (13,3)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,6)	19 (12,7)
Alaninaminotransferase erhoeht	17 (11,0)	11 (7,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	1 (0,6)	16 (10,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	70 (45,5)	32 (21,3)
Pruritus	23 (14,9)	5 (3,3)
Ausschlag	22 (14,3)	6 (4,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	57 (37,0)	66 (44,0)
Nasopharyngitis	16 (10,4)	2 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	67 (43,5)	61 (40,7)
Arthralgie	24 (15,6)	15 (10,0)
Rueckenschmerzen	20 (13,0)	21 (14,0)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (27,3)	57 (38,0)
Geschmacksstoerung	3 (1,9)	18 (12,0)
Schwindelgefuehl	16 (10,4)	12 (8,0)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (16,2)	22 (14,7)
Endokrine Erkrankungen	24 (15,6)	4 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (13,6)	16 (10,7)
Herzerkrankungen	14 (9,1)	19 (12,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	11 (7,1)	18 (12,0)
Augenerkrankungen	7 (4,5)	17 (11,3)

a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel
c: Diskrepanz zwischen Angaben im Modul 4 und 5 des Dossiers. Die dargestellten Daten stammen aus Modul 5.
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Gesamtrate SUE	68 (44,2)	66 (44,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (16,2)	12 (8,0)
Pneumonitis	7 (4,5)	1 (0,7)
Pleuraerguss	5 (3,2)	3 (2,0)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	4 (2,6)	1 (0,7)
Haemoptoe	2 (1,3)	0 (0)
Lungenembolie	2 (1,3)	2 (1,3)
Epistaxis	0 (0)	2 (1,3)
Lungenoedem	0 (0)	2 (1,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (9,7)	24 (16,0)
Pneumonie	3 (1,9)	9 (6,0)
Infektion der unteren Atemwege	2 (1,3)	2 (1,3)
Lungeninfektion	2 (1,3)	2 (1,3)
Harnwegsinfektionen	1 (0,6)	2 (1,3)
Atemwegsinfektion	0 (0)	2 (1,3)
pulmonale Sepsis	0 (0)	2 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,3)	12 (8,0)
Anaemie	2 (1,3)	5 (3,3)
febrile Neutropenie	0 (0)	3 (2,0)
Panzytopenie	0 (0)	3 (2,0)
Thrombozytopenie	0 (0)	3 (2,0)
Herzerkrankungen	5 (3,2)	11 (7,3)
Herzinsuffizienz	1 (0,6)	2 (1,3)
Vorhofflimmern	0 (0)	2 (1,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	11 (7,1)	4 (2,7)
Hyponatriaemie	4 (2,6)	0 (0)
Hyperkalzaemie	0 (0)	3 (2,0)
Hyperglykaemie	3 (1,9)	0 (0)
Diabetes mellitus	2 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (5,8)	7 (4,7)
Diarrhoe	3 (1,9)	1 (0,7)
Kolitis	2 (1,3)	0 (0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Uebelkeit	0 (0)	2 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,2)	4 (2,7)
Fieber	2 (1,3)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (2,6)	6 (4,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,6)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,9)	4 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	4 (2,7)
akute Nierenschaedigung	0 (0)	3 (2,0)
Untersuchungen	4 (2,6)	1 (0,7)
Alaninaminotransferase erhoeht	2 (1,3)	0 (0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (1,9)	3 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,6)	3 (2,0)
Endokrine Erkrankungen	2 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (1,3)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (1,3)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	0 (0)	2 (1,3)

a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Pembrolizumab** **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Gesamtrate UE CTCAE-Grad ≥ 3	82 (53,2)	109 (72,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (4,5)	56 (37,3)
Anaemie	7 (4,5)	35 (23,3)
Neutropenie	0 (0)	21 (14,0)
Thrombozytopenie	0 (0)	9 (6,0)
febrile Neutropenie	0 (0)	3 (2,0)
Panzytopenie	0 (0)	3 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	19 (12,3)	28 (18,7)
Pneumonie	3 (1,9)	11 (7,3)
Infektion der unteren Atemwege	2 (1,3)	3 (2,0)
Lungeninfektion	3 (1,9)	2 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (16,2)	21 (14,0)
Pleuraerguss	6 (3,9)	4 (2,7)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	6 (3,9)	1 (0.7)
Dyspnoe	3 (1,9)	4 (2,7)
Lungenembolie	4 (2,6)	4 (2,7)
Pneumonitis	4 (2,6)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	16 (10,4)	22 (14,7)
Hyponatriaemie	5 (3,2)	7 (4,7)
Appetit vermindert	2 (1,3)	5 (3,3)
Hypophosphataemie	0 (0)	4 (2,7)
Hypalbuminaemie	2 (1,3)	3 (2,0)
Untersuchungen	12 (7,8)	18 (12,0)
Thrombozytenzahl vermindert	0 (0)	9 (6,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	6 (4,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,6)	3 (2,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	3 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (7,8)	15 (10,0)
Diarrhoe	6 (3,9)	3 (2,0)
Uebelkeit	0 (0)	4 (2,7)
Erbrechen	1 (0,6)	3 (2,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC und im PT ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation) (Fortsetzung)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Pembrolizumab **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie[b]** **N = 150**
KEYNOTE 024		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (5,2)	15 (10,0)
Ermuedung	2 (1,3)	7 (4,7)
Asthenie	1 (0,6)	4 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (3,2)	11 (7,3)
Rueckenschmerzen	2 (1,3)	5 (3,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (4,5)	0 (0)
Herzerkrankungen	6 (3,9)	10 (6,7)
Vorhofflimmern	0 (0)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,9)	7 (4,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (1,9)	4 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	3 (2,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	3 (2,0)

a: MedDRA Version: 19.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 28: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie (Gesamtpopulation)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a]	**Pembrolizumab** **N = 154**	**Cisplatin- oder carboplatinbasierte Chemotherapie**[b] **N = 150**
KEYNOTE 024		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	14 (9,1)	21 (14,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (3,9)	2 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (1,3)	5 (3,3)
Untersuchungen	2 (1,3)	5 (3,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,6)	2 (1,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,6)	3 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	1 (0,6)	3 (2,0)

a: MedDRA Version: 19.0; SOC-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien und der entsprechenden Dosis ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	**Frage 1**	**Frage 2 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**	**Frage 7**
Anonym, Deutsche Patientenliga Atemwegs-erkran-kungen e.V.	nein	nein /nein	nein /nein	nein /nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung'" wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?