



# Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-  
RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet:  
nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-  
platteneithelial, Erstlinie, Kombination mit  
Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Oktober 2019 (BAnz AT 20.11.2019 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 4. April 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Nutzenbewertungsverfahren im Fall mehrerer Beschlüsse  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. September 2019

In Kraft getreten am: 19. September 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. September 2018):

KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>1</sup>):

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed)  
oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS<sup>1</sup>):

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab als Monotherapie

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

<sup>1</sup> TPS: Tumor Proportion Score

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>2</sup>

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>1</sup>):

Studie KEYNOTE 021G: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin vs. Pemetrexed und Carboplatin (Datenschnitt: 31.05.2017)

Studie KEYNOTE 189: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin vs. Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin (Datenschnitt: 08.11.2017)

Jeweils relevante Teilpopulation TPC (Treatment of Physician's Choice) mit PD-L1-Expression von < 50% (TPS)<sup>1,3</sup>

## Mortalität

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
021G	20	n. e. [11,1; n. b.] 6 (30,0)	20	14,9 [7,2; n. b.] 12 (60,0)	0,41 [0,15; 1,09] 0,073 <sup>b</sup>
189	162	n. e. [14,4; n. b.] 54 (33,3)	88	12,1 [8,6; n. b.] 46 (52,3)	0,58 [0,39; 0,86] 0,008 <sup>f</sup>
<b>Gesamt</b>					0,55 [0,38; 0,77] 0,001 <sup>g</sup>
<b>Subgruppen nach Geschlecht</b>					
021G					
Männer	11	n.e. [1,8; n.b.] 5 (45,5)	6	10,6 [2,0; n.b.] 5 (83,3)	0,48 [0,14; 1,66] <sup>h</sup> 0,244
Frauen	9	n.e. [6,5; n.b.] 1 (11,1)	14	20,9 [3,3; n.b.] 7 (50,0)	0,17 [0,02; 1,40] <sup>h</sup> 0,100
189					

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-30) und dem Addendum (A19-61) sofern nicht anders indiziert.

<sup>3</sup> Die relevante Teilpopulation umfasst Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % und die gemäß der Ergebnisse der TPC-Befragung des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) von Carboplatin behandelt wurden.

Männer	103	n.e. [12,6; n.b.] 39 (37,9)	49	12,9 [8,1; n.b.] 23 (46,9)	0,78 [0,46; 1,32] 0,354
Frauen	59	n.e. 15 (25,4)	39	10,6 [7,2; n.b.] 23 (59,0)	0,37 [0,19; 0,74] <sup>i</sup> 0,005
Gesamt					Interaktion: 0,035 <sup>k</sup>
Männer					0,73 [0,45; 1,18] <sup>i</sup> 0,200
Frauen					0,31 [0,17; 0,59] <sup>i</sup> < 0,001

**Morbidität**

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
nicht berichtet					
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)<sup>d</sup></b>					
Dyspnoe					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,4 [3,5; 19,5] 62 (38,5)	86	5,1 [2,8; 9,0] 38 (44,2)	0,88 [0,58; 1,35]; 0,564
Fatigue					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	1,4 [1,1; 2,1] 88 (54,7)	86	1,4 [0,8; 1,6] 57 (66,3)	0,73 [0,52; 1,03]; 0,071
Schlaflosigkeit					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [8,0; n. b.] 49 (30,4)	86	4,1 [2,6; n. b.] 34 (39,5)	0,71 [0,45; 1,12]; 0,140
Schmerzen					

021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	5,3 [2,5; 8,3] 71 (44,1)	86	2,6 [1,5; 5,3] 43 (50,0)	0,77 [0,52; 1,14]; 0,195
Appetitverlust					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,2 [4,9; n. b.] 60 (37,3)	86	6,9 [2,8; n. b.] 33 (38,4)	1,02 [0,66; 1,58]; 0,917
Diarrhö					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [5,2; n. b.] 49 (30,4)	86	11,3 [4,8; n. b.] 28 (32,6)	0,92 [0,57; 1,48]; 0,718
Übelkeit und Erbrechen					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	2,1 [1,4; 4,9] 79 (49,1)	86	1,6 [1,4; 5,3] 46 (53,5)	0,94 [0,65; 1,37]; 0,748
Verstopfung					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	9,7 [8,0; n. b.] 54 (33,5)	86	2,5 [1,6; 9,0] 42 (48,8)	0,59 [0,38; 0,90]; 0,013
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)<sup>d</sup></b>					
Dyspnoe					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	2,1 [1,4; 2,9] 92 (57,1)	86	2,6 [1,7; 3,7] 47 (54,7)	1,13 [0,78; 1,61]; 0,521
Schmerzen (Thorax)					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	12,1 [8,0; 19,5] 46 (28,6)	86	11,8 [7,4; n. b.] 21 (24,4)	1,11 [0,65; 1,91]; 0,694
Schmerzen (Arm / Schulter)					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [11,1; n. b.] 40 (24,8)	86	n. e. [3,6; n. b.] 25 (29,1)	0,75 [0,45; 1,25]; 0,265
Schmerzen (andere)					

021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,6 [4,3; n. b.] 60 (37,3)	86	3,0 [2,6; 8,6] 38 (44,2)	0,71 [0,46; 1,09]; 0,116
Husten					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	15,2 [5,4; 15,6] 53 (32,9)	86	11,5 [4,1; n. b.] 27 (31,4)	1,04 [0,65; 1,67]; 0,863
Bluthusten					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. 7 (4,3)	86	n. e. 7 (8,1)	0,45 [0,16; 1,31]; 0,144
Alopezie					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	3,1 [2,1; n. b.] 67 (41,6)	86	11,3 [4,8; n. b.] 29 (33,7)	1,33 [0,85; 2,10]; 0,215
Dysphagie					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [11,5; n. b.] 31 (19,3)	86	11,8 [7,4; n. b.] 21 (24,4)	0,72 [0,41; 1,26]; 0,249
Mundschmerzen					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,4 [3,1; n. b.] 60 (37,3)	86	n. e. [3,0; n. b.] 26 (30,2)	1,21 [0,75; 1,94]; 0,442
periphere Neuropathie					

021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	6,0 [3,2; 9,0] 65 (40,4)	86	5,1 [2,9; 11,5] 34 (39,5)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,430
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189					
Responder- kriterium 10 Punkte	161	5,1 [2,8; 7,8] 71 (44,1)	86	2,6 [1,4; 4,8] 42 (48,8)	0,83 [0,56; 1,24] 0,363
Responder- kriterium 7 Punkte	161	3,1 [2,1; 5,8] 78 (48,4)	86	2,1 [1,4; 4,5] 45 (52,3)	0,88 [0,60; 1,28] 0,502

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>c</sup>
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen <sup>e</sup>					
globaler Gesundheitsstatus					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	5,2 [2,3; 9,7] 70 (43,5)	86	4,1 [2,5; 7,0] 40 (46,5)	1,02 [0,68; 1,52]; 0,939
emotionale Funktion					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	17,7 [8,0; 17,7] 49 (30,4)	86	12,5 [3,6; n. b.] 30 (34,9)	0,87 [0,55; 1,38]; 0,555
kognitive Funktion					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	5,5 [2,5; 7,4] 73 (45,3)	86	3,6 [2,2; 7,2] 39 (45,3)	0,95 [0,64; 1,42]; 0,809
körperliche Funktion					

021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	5,2 [2,7; 7,8] 75 (46,6)	86	2,9 [2,1; 4,9] 45 (52,3)	0,84 [0,57; 1,23]; 0,369
Rollenfunktion					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	3,1 [1,7; 7,8] 74 (46,0)	86	2,7 [1,9; 5,0] 43 (50,0)	0,90 [0,62; 1,33]; 0,605
soziale Funktion					
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	2,1 [1,6; 4,8] 87 (54,0)	86	1,9 [1,4; 3,4] 47 (54,7)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,579

**Nebenwirkungen**

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
021G	19	0,1 [0,1; 0,3] 19 (100,0)	19	0,1 [0,1; 0,3] 18 (94,7)	–
189	161	0,1 [0,1; 0,1] 161 (100,0)	87	0,1 [0,1; 0,1] 85 (97,7)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
keine verwertbaren Auswertungen					
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					

021G	19	8,2 [2,8; 17,1] 12 (63,2)	19	3,0 [0,7; n. b.] 10 (52,6)	0,68 [0,28; 1,65]; 0,398 <sup>f</sup>
189	161	3,9 [2,8; 5,7] 96 (59,6)	87	3,4 [2,1; 4,1] 64 (73,6)	0,75 [0,54; 1,02]; 0,071 <sup>f</sup>
Gesamt					0,74 [0,55; 0,9957]; 0,047 <sup>g</sup>
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
021G	19	n. e. [11,8; n. b.] 3 (15,8)	19	n. e. [3,7; n. b.] 4 (21,1)	0,48 [0,10; 2,16]; 0,336 <sup>f</sup>
189	161	16,3 [16,0; 17,9] 38 (23,6)	87	18,3 [n. b.] 13 (14,9)	1,21 [0,64; 2,28]; 0,561 <sup>f</sup>
Gesamt					1,05 [0,59; 1,87]; 0,859 <sup>g</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
immunvermittelte UEs					
021G	keine verwertbaren Auswertungen				
189	161	n. e. 28 (17,4)	87	16,6 [n. b.] 9 (10,3)	1,46 [0,69; 3,11]; 0,320 <sup>f</sup>
immunvermittelte SUEs					
keine verwertbaren Auswertungen					
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
021G	keine verwertbaren Auswertungen				
189	161	n. e. 12 (7,5)	87	n. e. 3 (3,4)	1,82 [0,51; 6,46]; 0,354 <sup>f</sup>
weitere spezifische UEs					
keine verwertbaren Auswertungen					
a	bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed				
b	HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)				
c	Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung				
d	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert				
e	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert				
f	HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert				

	(Wald-Test)
g	HR und KI: auf Basis eines gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus als Kovariate, zusätzlich stratifiziert nach Studie; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
h	Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
i	Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus
k	p-Test aus Q-Test auf Heterogenität
l	auf Basis des gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus als Kovariate, zusätzlich stratifiziert nach Studie

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Euro QoL-5 Dimensions); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS)<sup>1</sup>:

Intervention vs. Brückenkomparator:

Studie KEYNOTE 021G: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin vs. Pemetrexed und Carboplatin (Datenschnitt: 31. Mai 2017)

Studie KEYNOTE 189: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin vs. Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin (Datenschnitt: 8. November 2017)

Jeweils relevante Teilpopulation TPC (Treatment of Physician's Choice) mit PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS)<sup>1,4</sup>

zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator:

Studie KEYNOTE 024: Pembrolizumab vs. Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin (Datenschnitt: 9. Mai 2016)

Studie KEYNOTE 042: Pembrolizumab vs. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel (Datenschnitt: 26. Februar 2018)

Jeweils relevante Teilpopulation TPC (Treatment of Physician's Choice) mit PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS)<sup>1,4</sup>

<sup>4</sup> Die relevante Teilpopulation umfasst Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und die gemäß den Ergebnissen der TPC-Befragung des pharmazeutischen Unternehmers entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) von Carboplatin behandelt wurden.

**Mortalität**

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtüberleben</b>					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G	10	n.e. [10,7; n.b.] 2 (20,0)	10	19,0 [2,4; n. b.] 6 (60,0)	0,30 [0,06; 1,48] 0,140 <sup>b</sup>
189	85	n. e. 18 (21,2)	40	10,0 [7,1; n. b.] 21 (52,5)	0,33 [0,17; 0,62] < 0,001 <sup>d</sup>
Gesamt					0,32 [0,18; 0,58] k. A. <sup>f</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024	75	n. e. 10 (13,3)	73	n. e. 15 (20,5)	0,61 [0,27; 1,35] 0,222 <sup>e</sup>
042	90	n. e. [18,4; n. b.] 17 (18,9)	79	n. e. [17,4; n. b.] 13 (16,5)	1,05 [0,51; 2,17] 0,898 <sup>e</sup>
Gesamt					0,79 [0,58; 1,09] k. A. <sup>g</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (nach Bucher): Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Pembrolizumab</b>					0,40 [0,20; 0,79] 0,008
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
<i>Intervention vs. Brückenkomparator</i>					
021G					
Männer	2	k. A. 1 (50,0)	7	k. A. 5 (71,4)	k. A.
Frauen	8	k. A. 1 (12,5)	3	k. A. 1 (33,3)	k. A.

189					
Männer	58	n. e. 15 (25,9)	18	n. e. [7,8; n. b.] <sup>h</sup> 7 (38,9)	0,73 [0,29; 1,79] <sup>i</sup> p = 0,490
Frauen	27	n. e. 3 (11,1)	22	8,0 [4,3; n. b.] <sup>h</sup> 14 (63,6)	0,08 [0,02; 0,34] <sup>i</sup> p < 0,001
<b>Gesamt</b>					
Männer					0,68 [0,30; 1,56] <sup>j</sup> k. A.
Frauen					0,12 [0,04; 0,37] <sup>f</sup> k. A.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>					
024					
Männer	43	n. e. [11,04; n. b.] 13 (30,2)	47	12,62 [6,01; n. b.] 22 (46,8)	0,48 [0,23; 0,96] <sup>g</sup> p = 0,038 <sup>i</sup>
Frauen	32	n. e. 9 (28,1)	27	n. e. [11,83; n. b.] 6 (22,2)	1,33 [0,45; 3,92] <sup>g</sup> p = 0,607 <sup>i</sup>
042					
Männer	56	11,7 [8,0; 14,8] 41 (73,2)	47	6,6 [5,5; 8,8] 39 (83,0)	0,60 [0,38; 0,96] <sup>g</sup> p = 0,032 <sup>i</sup>
Frauen	34	7,7 [2,5; 10,0] 30 (88,2)	39	8,5 [5,4; 11,3] 29 (74,4)	1,33 [0,79; 2,24] <sup>g</sup> p = 0,292 <sup>i</sup>
<b>Gesamt</b>					
Männer					0,58 [0,39; 0,88] <sup>f</sup> k. A.
Frauen					1,27 [0,77; 2,11] <sup>f</sup> k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (nach Bucher)</b>					
<b>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Pembrolizumab</b>					Interaktion: p = 0,001
Männer					1,16 [0,46; 2,94] p = 0,754

Frauen	0,09 [0,03; 0,32] p < 0,001
--------	-----------------------------------

### Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Morbidität</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Keine verwertbaren Daten					

### Nebenwirkungen

Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> (Intervention) bzw. Pembrolizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)		Platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Gruppenunterschied
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>UEs</b>					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G	10	0,1 [0,1; 0,3] 10 (100,0)	10	0,1 [0,1; 0,4] 10 (100,0)	-
189	84	0,1 [0,1; 0,2] 84 (100,0)	38	0,1 [0,1; 0,2] 38 (100,0)	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					

024	75	0,2 [0,1; 0,3] 71 (94,7)	73	0,1 [0,1; 0,2] 69 (94,5)	-
042	90	0,4 [0,3; 0,7] 89 (98,9)	79	0,2 [0,1; 0,2] 79 (100,0)	-
<b>SUEs</b>					
Keine verwertbaren Daten					
<b>schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G	10	11,4 [0,1; n. b.] 5 (50,0)	10	1,1 [0,1; n. b.] 7 (70,0)	0,31 [0,09; 1,10] p = 0,070 <sup>b</sup>
189	84	3,4 [2,6; 4,9] 65 (77,4)	38	4,0 [1,9; 16,6] 21 (55,3)	1,38 [0,84; 2,26] p = 0,200 <sup>b</sup>
Gesamt					1,14 [0,73; 1,77] k. A. <sup>c</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024	75	10,0 [3,4; n. b.] 37 (49,3)	73	1,5 [1,2; 3,7] 46 (63,0)	0,63 [0,41; 0,98] p = 0,039 <sup>b</sup>
042	90	7,3 [3,8; 12,6] 51 (56,7)	79	4,6 [2,8; 9,0] 46 (58,2)	0,86 [0,58; 1,29] p = 0,476 <sup>b</sup>
Gesamt					0,75 [0,56; 1,00] k. A. <sup>c</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (nach Bucher): Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Pembrolizumab</b>					1,52 [0,89; 2,58] p = 0,124
<i>Subgruppen nach Geschlecht</i>					
<i>Intervention vs. Brückenkomparator</i>					
021G					
<i>Männer</i>	2	<i>n. e.</i> 1 (50,0)	7	<i>n. e.</i> 5 (71,4)	<i>n. b.</i>
<i>Frauen</i>	8	<i>n. e.</i> 4 (50,0)	3	<i>n. e.</i> 2 (66,7)	<i>n. b.</i>
189					
<i>Männer</i>	57	3,0 [1,8; 4,4] 44 (77,2)	18	16,6 [1,4; 16,6] 9 (50,0)	1,90 [0,92; 3,89] <sup>k</sup> p = 0,081 <sup>i</sup>
<i>Frauen</i>	27	4,9 [1,7; 8,6]	20	4,0 [1,1; n. b.]	0,84 [0,40; 1,77] <sup>k</sup>

		21 (77,8)		12 (60,0)	$p = 0,654^i$
<b>Gesamt</b>					
Männer					1,55 [0,83; 2,90] <sup>c</sup> k. A.
Frauen					0,75 [0,37; 1,50] <sup>c</sup> k. A.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator</b>					
<b>024</b>					
Männer	43	6,2 [1,2; n. b.] 24 (55,8)	47	1,3 [1,0; 1,5] 35 (74,5)	0,51 [0,30; 0,87] <sup>k</sup> $p = 0,013^i$
Frauen	32	n. e. [3,4; n. b.] 13 (40,6)	26	n. e. [2,1; n. b.] 11 (42,3)	1,03 [0,46; 2,31] <sup>k</sup> $p = 0,285^i$
<b>042</b>					
Männer	56	11,6 [3,6; 26,2] 30 (53,6)	43	3,9 [2,2; n. b.] 25 (58,1)	0,75 [0,44; 1,28] <sup>k</sup> $p = 0,940^i$
Frauen	34	5,5 [2,0; 11,4] 21 (61,8)	36	6,2 [2,3; 15,8] 21 (58,3)	1,14 [0,62; 2,10] <sup>k</sup> $p = 0,662^i$
<b>Gesamt</b>					
Männer					0,61 [0,42; 0,89] <sup>c</sup> k. A.
Frauen					1,10 [0,68; 1,79] <sup>c</sup> k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (nach Bucher): Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie<sup>a</sup> vs. Pembrolizumab</b>					
					Interaktion: $p = 0,021$
Männer					2,53 [1,22; 5,23] $p = 0,012$
Frauen					0,68 [0,29; 1,58] $p = 0,373$
<b>Abbruch wegen UE</b>					
<b>Intervention vs. Brückenkomparator</b>					
021G	10	n. e. [7,4; n. b.] 2 (20,0)	10	11,7 [5,6; n. b.] 2 (20,0)	0,27 [0,02; 2,99] 0,286 <sup>b</sup>

189	84	17,1 [12,1; 19,2] 30 (35,7)	38	19,7 [n. b.] 4 (10,5)	3,07 [0,93; 10,15] 0,066 <sup>b</sup>
Gesamt					2,00 [0,77; 5,21] k. A. <sup>c</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024	75	n. e. 10 (13,3)	73	n. e. 15 (20,5)	0,61 [0,27; 1,35] 0,222 <sup>b</sup>
042	90	n. e. [18,4; n. b.] 17 (18,9)	79	n. e. [17,4; n. b.] 13 (16,5)	1,05 [0,51; 2,17] 0,898 <sup>b</sup>
Gesamt					0,82 [0,48; 1,39] k. A. <sup>c</sup>
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren (nach Bucher): Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup> vs. Pembrolizumab					2,45 [0,82; 7,31] 0,108
<p>a bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed</p> <p>b Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>c Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>d Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1-Status (<math>\geq 1</math> vs. <math>&lt; 1</math> %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv); zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>e Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nichtostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1); 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>g Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, geografischer Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie</p> <p>h Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status (<math>\geq 1</math> vs. <math>&lt; 1</math> %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv)</p> <p>i 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>k Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR = Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von  $< 50\%$  (TPS<sup>1</sup>):  
ca. 5700 bis 6480 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS<sup>1</sup>):  
ca. 2320 bis 2640 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Juli 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt / medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Bei Patienten mit NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden.

Für Frauen zeigen die vorliegenden Ergebnisse bessere Therapieeffekte von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zu Männern, insbesondere auch für das Gesamtüberleben. Dies geht aus den Subgruppenauswertungen nach Geschlecht in den relevanten Teilpopulationen der vorliegenden Nutzenbewertung hervor. Die besseren Therapieeffekte für Frauen zeigen sich sowohl gegenüber Pemetrexed plus Platin-Chemotherapie (PD-L1-Expression  $< 50\%$ , TPS) als auch gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ , TPS). Dies sollte in der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>1</sup>):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Carboplatin	8.514,45 €
Gesamt:	179.348,13 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	123,61 € - 169,71 €
<i>Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Cisplatin	1.959,42 €
Gesamt:	172.793,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	448,03 € - 585,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	22.700,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	9.958,60 € - 10.426,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.216,63 €
Paclitaxel	20.269,78 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt:	22.486,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	557,97 € - 648,87 €
<i>Cisplatin plus Pemetrexed</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Gesamt:	69.035,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	448,03 € - 585,03 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Vinorelbin	4.890,22 € - 6.096,88 €
Gesamt:	6.849,64 € - 8.524,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	29.255,98 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	16.513,63 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	28.784,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<i>Carboplatin plus Pemetrexed</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Pemetrexed	72.399,94 €
Gesamt:	80.914,39 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	123,61 € - 169,71 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Vinorelbin	4.890,22 € - 6.096,88 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Gesamt:	13.404,67 € - 14.611,33 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	41.219,22 €
Gesamt:	49.733,67 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>5</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	2	34	2.754 €

<sup>5</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung				
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4.131 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS<sup>1</sup>):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Carboplatin</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Carboplatin	8.514,45 €
Gesamt:	179.348,13 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	123,61 € - 169,71 €
<i>Pembrolizumab plus Pemetrexed plus Cisplatin</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Pemetrexed	67.076,22 €
Cisplatin	1.959,42 €
Gesamt:	172.793,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	448,03 € - 585,03 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103.757,46 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019)

## Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>6</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

<sup>6</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert