



zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	21
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	24
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
2.4	Therapiekosten	26
3.	Bürokratiekosten	32
4.	Verfahrensablauf	32

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Pembrolizumab wurde am 15. August 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 4. September 2018 hat Pembrolizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 24. Juli 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Zusammenlegung der Bewertungsverfahren von Pembrolizumab nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 20. September 2018 hat der G-BA dem Antrag auf Zusammenlegung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V zugestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 28. März 2019 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pembrolizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet „Keytruda ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden

nichtplatteneithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung) getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-platteneithelialen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumore keine EGFR oder ALK positive Mutationen aufweisen, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS²):
 - 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

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² TPS: Tumor Proportion Score

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS):
- Pembrolizumab als Monotherapie

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Gemäß Zulassungsstatus kommen zur Erstlinientherapie des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutation Arzneimittel mit den Wirkstoffen Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin, die Protein-Kinase Inhibitoren Crizotinib (ROS1-positives NSCLC), Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation) und Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation) sowie die Antikörper Pembrolizumab und Bevacizumab in Betracht, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel zugelassen ist und darüber hinaus im Off-label-Use ordnungsfähig ist.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen wurden nicht in Betracht gezogen. Die Durchführung einer Strahlentherapie oder Operation als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Pembrolizumab (NSCLC mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ TPS): Beschluss vom 3. August 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
 - Dabrafenib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
 - Trametinib (NSCLC mit BRAF-V600-Mutation): Beschluss vom 19. Oktober 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Crizotinib (ROS-1-positives NSCLC): Beschluss vom 16. März 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carboplatin: Beschluss vom 18. Oktober 2018 über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz differenziert der G-BA die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend der PD-L1-Expression mit einem Trennwert von 50 % (TPS) in zwei Teilpopulationen.

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

Liegt bei Patienten eine PD-L1 Expression < 50 % vor, empfehlen Leitlinien den bisherigen Therapiestandard in Form einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum, die sich aus Cisplatin oder Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) zusammensetzt. Aus der Evidenz lässt sich nicht ableiten, ob eine Kombination im therapeutischen Nutzen unter- bzw. überlegen ist. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie), wobei sich die Auswahl der Platinkomponente am unterschiedlichen Toxizitätsprofil und an bestehenden Komorbiditäten der Patienten orientieren sollte. Gemäß Leitlinien wird zudem nab-Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen, das in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinien-Behandlung des NSCLC zugelassen ist und das der G-BA als eine weitere, gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet einstuft.

Da Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin / Carboplatin angewendet wird, ist davon auszugehen, dass die Patienten grundsätzlich für eine Kombinationschemotherapie geeignet sind und Monochemotherapien daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen.

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

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von ≥ 50% empfehlen aktuelle Leitlinien eine Pembrolizumab-Monotherapie. Die entsprechende Nutzenbewertung von Pembrolizumab basierend auf der Studie Keynote-024 ergab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 3. August 2017). Hierbei führte Pembrolizumab zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens, verzögerte das Auftreten bedeutsamer Krankheitssymptome sowie schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und zeigte vorteilhafte Effekte bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der G-BA legt daher Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige

Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) fest.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wie folgt bewertet:

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

Für erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD L1-Expression von $< 50\%$ (TPS²) liegt für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Platin-Chemotherapie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten aus den RCTs KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 zugrunde gelegt.

Bei beiden RCTs handelt es sich um derzeit noch laufende randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudien mit ähnlichem Studiendesign, die sich hauptsächlich durch die Behandlungsoption im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie unterscheiden.

KEYNOTE 021G (Kohorte G der Studie KEYNOTE 021) ist eine offene Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pemetrexed und Carboplatin verglichen wird. KEYNOTE 189 ist eine verblindete Studie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin gegenüber Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin verglichen wird.

In beiden Studien wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und ohne vorangegangene systemische Therapie mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 eingeschlossen, wobei in KEYNOTE 021G zusätzlich Patienten im Stadium IIIB eingeschlossen waren. Die PD-L1 Expression wurde in beiden Studien immunhistochemisch gemessen und als TPS² angegeben. In KEYNOTE 021G wurden 123 Patienten stratifiziert nach PD-L1-Expression (Trennwert 1%) im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 60) oder einer Behandlung mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 63) zugeteilt. In KEYNOTE 189 wurden 616 Patienten stratifiziert nach Platinkomponente, PD-L1-Expression (Trennwert 1%) und Raucherstatus im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin (N = 410) oder Pemetrexed und Cisplatin/ Carboplatin (N = 206) zugeteilt, wobei die Platinkomponente vor Randomisierung vom Prüfarzt festgelegt wurde. Primäre Endpunkte waren in KEYNOTE 021G die objektive Ansprechrates und in KEYNOTE 189 PFS und Gesamtüberleben.

Als Datenschnitte werden der Nutzenbewertung für KEYNOTE 021G der 2. Datenschnitt vom 31. Mai 2017, der post hoc auf Anfrage der EMA erstellt wurde, und für KEYNOTE 189 die a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 373 PFS-Ereignissen vom 8. November 2017 zugrunde gelegt.

Hinsichtlich der Umsetzung des Off-Label-Use von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie zum Stand vor der diesbezüglich letzten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Kraft getreten am 04. Januar 2019 (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III) wurde bei der Behandlung mit der carboplatinbasierten Chemotherapie die Berücksichtigung der Kriterien der AM-RL nicht berichtet. Daher bildete der pharmazeutische Unternehmer anhand einer retrospektiven Befragung, in der der Prüfarzt die Entscheidung für eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen sollte, eine TPC-Teilpopulation (Treatment of Physician's Choice), welche all jene Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese TPC-Teilpopulationen wurden für die jeweiligen Teilpopulationen A und B, die hinsichtlich der PD-L1-Expression (via TPS) gebildet wurden, der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegt und umfassen jeweils 20 Patienten pro Studienarm in KEYNOTE 021G und 162 bzw. 88 Patienten im Interventions- bzw. Kontrollarm der KEYNOTE 189.

In KEYNOTE 189 wurde die Platinkomponente bereits vor der Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell festgelegt und in KEYNOTE 021G stand nur Carboplatin als Behandlungsoption zur Verfügung.

In beiden Studien wurden Patienten bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Behandlungsabbruch aufgrund der Entscheidung von Prüfarzt oder Patient behandelt. In beiden Studien konnten Patienten nach Krankheitsprogression bei entsprechender Eignung aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln.

In KEYNOTE 189 lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie, die außerhalb des Studienprotokolls verabreicht wurde, zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 30,5 % bzw. 20,9 % im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm. In KEYNOTE 021G lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patienten mit einer anderen antineoplastischen Folgetherapie als der Pembrolizumab-Monotherapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 47,5 % bzw. 45,9 % im Interventionsarm bzw. Vergleichsarm. Aus dem Vergleichsarm waren gemäß Studienprotokoll 32,5 % bzw. 39,7 % der Patienten in KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 021G auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt, wobei die Zensierung zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts erfolgte.

Mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 (in Kraft getreten am 04. Januar 2019) wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III – Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dahingehend geändert, dass sich für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

In der Studie KEYNOTE 021G betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 31. Mai 2017 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) im Vergleichsarm 14,9 Monate, im Interventionsarm wurde

der Median noch nicht erreicht (Hazard Ratio (HR): 0,41; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,15; 1;09]; p-Wert = 0,073).

In der Studie KEYNOTE 189 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 8. November 2017 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) im Vergleichsarm 12,1 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht (HR: 0,58; [95%-KI: 0,39; 0,86]; p-Wert = 0,008).

In der Meta-Analyse der beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 war das Gesamtüberleben durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) statistisch signifikant verlängert (HR: 0,55; [95%-KI: 0,38; 0,77]; p-Wert = 0,001).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.

Das Hazard Ratio betrug für die Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie 021G HR=0,17 (95%-KI [0,02; 1,40]; p = 0,100) und in der Studie 189 HR=0,37 (95%-KI [0,19; 0,74]; p = 0,005), wobei sich in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie zeigt (HR: 0,31 (95%-KI [0,17; 0,59]; p < 0,001). Die mediane Überlebenszeit betrug im Vergleichsarm 20,9 Monate für die Studie 021G und 10,6 Monate für die Studie 189, der Median wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht.

In der Subgruppe der männlichen Patienten betrug das Hazard Ratio in der Studie 021G HR=0,48 (95%-KI [0,14; 1,66]; p = 0,244) und in der Studie 189 HR=0,78 (95%-KI [0,46; 1,32]; p = 0,345), wobei in der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachweisbar war (HR: 0,73 (95%-KI [0,45; 1,18]; p = 0,200). Die mediane Überlebenszeit betrug im Vergleichsarm 10,6 Monate für die Studie 021G und 12,9 Monate für die Studie 189, der Median wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht.

Wie im Folgenden erläutert sieht es der G-BA jedoch als gerechtfertigt an, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach Geschlecht zu unterteilen.

Es handelt sich um Subgruppenanalysen zu Teilpopulationen aus den jeweiligen Studien. Die Kriterien der Teilpopulationsbildung (PD-L1-Expression <, ≥ 50% (TPS)) und auch das Merkmal Geschlecht waren keine Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Zudem ist einschränkend zu berücksichtigen, dass zu der betrachteten Teilpopulation keine Aufstellung der Patientencharakteristika separat nach Geschlecht vorlag, welche zur Abschätzung von potentiellen Imbalancen bei bekannten, für das Therapieansprechen und die Prognose der Patienten relevanten Faktoren hätte herangezogen werden können.

Aus diesen Gründen wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Erkenntnisse aus der vorliegenden Bewertung, die bei der Interpretation der Ergebnisse zur gesamten Teilpopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zu berücksichtigen sind. Infolge dessen wird für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Morbidität

Symptomatik

Zur Erfassung der Symptomatik wurden in der Studie KEYNOTE 189 die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ- LC13 eingesetzt. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um

mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert. In der Studie KEYNOTE 021G wurde die Endpunktkategorie Symptomatik nicht erhoben.

In der Studie KEYNOTE 189 liegt für den über den EORTC QLQ-C30 erfassten Endpunkt Verstopfung ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie vor (HR: 0,59; 95%-KI [0,38; 0,90]; $p = 0,013$).

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Symptomatik in KEYNOTE 189 ist hoch, da in der relevanten Teilpopulation ein hoher Anteil an Patienten wegen bereits fehlender Werte zu Baseline nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde und sich im Studienverlauf deutlich sinkende Rücklaufquoten zeigten.

Gesundheitszustand

In der Studie KEYNOTE 189 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde.

In der Dossierbewertung des IQWiG wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference (MID) zugrundeliegenden Studie (Pickard et al., 2007) als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt wird. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Vor dem Hintergrund, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Responderanalysen zeigen weder auf Basis einer MID von 7 noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 189 der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist, wobei sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.

In der Studie KEYNOTE 021G wurde diese Endpunktkategorie nicht erhoben.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in KEYNOTE 189 ist hoch, da in der relevanten Teilpopulation ein hoher Anteil an Patienten wegen bereits fehlender Werte zu Baseline nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde und sich im Studienverlauf deutlich sinkende Rücklaufquoten zeigten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (Gesamt)“ werden daher nur ergänzend dargestellt.

In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G war eine Erhebung der UE bis 30 Tage nach Behandlungsende oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Die Erhebung der SUE und der immunvermittelten SUE war in der Studie KEYNOTE 189 bis 90 Tage nach Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Behandlungsende, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat), geplant. Ebenso war in der Studie KEYNOTE 021G die Erhebung der SUE und der immunvermittelten SUE (sowie der immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) bis 90 Tage nach Behandlungsende oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat).

Bezüglich dieser Operationalisierung ist zu berücksichtigen, dass ein relevanter Anteil von Therapiewechslern vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie als Folgetherapie in Höhe von 35 % bzw. 28 % in KEYNOTE 021G bzw. KEYNOTE 189 vorliegt. Für diese Patienten gingen nur Ereignisse bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels, d.h. bis 21 Tage nach Therapieabbruch in die Analyse ein. Somit weichen die Nachbeobachtungszeiten zwischen Patienten mit Therapiewechsel und Patienten ohne Therapiewechsel deutlich voneinander ab, da die Nachbeobachtung bei den Patienten ohne Therapiewechsel wie geplant 90 Tage betrug. Für die SUE und der immunvermittelten SUE (Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) sowie die immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; KEYNOTE 021G) liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aus Sicht des G-BA ist die gewählte Operationalisierung für die Bewertung problematisch und das vorliegende Resultat dieser Operationalisierung hätte vermieden werden können, indem eine einheitliche Dauer der Nachbeobachtung festgelegt worden wäre

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

In der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 liegt für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie vor (HR: 0,74; 95%-KI [0,55; 0,9957]; p = 0,047).

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (in beiden Studien) und immunvermittelte UE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur in KEYNOTE 189) wird als hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbrüche vorliegen. Zum Zeitpunkt der betreffenden Datenschnitte beider Studien hatten relevante Anteile der Patienten die Therapie insbesondere aufgrund von Progression abgebrochen. Dies war bezogen auf die Gesamtpopulationen der Studien in höherem Maße im Kontrollarm der Fall. Sofern zwischen dem Auftreten von Progressionen und UE-Ereignissen Abhängigkeiten bestehen, kann dies die Beobachtung von UE-Ereignissen verändern. Dies ist zudem in deutlich stärkerem Umfang im Kontrollarm möglich. Für die relevante Teilpopulation liegen

Angaben zur genauen Anzahl von Therapieabbrüchen pro Arm und eine vollständige Auflistung der Abbruchgründe nicht vor. Ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt, kann nicht abgeschätzt werden.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Studie KEYNOTE 021G liegt für diesen Endpunkt aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie liegen aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Ergebnisse im Vergleich zu Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) (nur KEYNOTE 189), Lebensqualität (nur KEYNOTE 189) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich anhand der Meta-Analyse der beiden Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“, die für Frauen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie aufzeigt. Für Männer liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Geschlecht“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht wird abgesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Erkenntnisse aus der vorliegenden Bewertung, die bei der Interpretation der Ergebnisse zur gesamten Teilpopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zu berücksichtigen sind. Infolge dessen wird für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Endpunktkategorie Morbidität (Symptomatik) liegt in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Verstopfung ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vor.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich anhand der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „immunvermittelte SUE“ (aus den beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) sowie Endpunkte „immunvermittelte UEs“ und „immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (aus KEYNOTE 021G) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Ausgehend davon, dass sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt, gelangt der G-BA

zu dem Ergebnis, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Platin-Chemotherapie ein Zusatznutzen vorliegt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen aus zwei RCTs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie – einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich (KEYNOTE 021G) einerseits und einem doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Vergleich (KEYNOTE 189) andererseits. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Im Rahmen der Meta-Analyse trägt die Studie KEYNOTE 021G, neben der Studie KEYNOTE 189, hinsichtlich der Patientenzahl nur einen vergleichsweise geringen Teil bei.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nur Daten aus KEYNOTE 189 vor, da diese in KEYNOTE 021G nicht erhoben wurden. Angaben zu den Beobachtungsdauern für Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität in der Studie KEYNOTE189 liegen nicht vor. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in KEYNOTE 189 ist hoch.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) und immunvermittelte UE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur in KEYNOTE 189) wird als hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbrüche vorliegen.

Ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt, kann nicht abgeschätzt werden.

Da für die Endpunkte SUE und immunvermittelte SUE (Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) sowie immunvermittelte UE und immunvermittelte schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur KEYNOTE 021G) keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, ist eine vollumfängliche Bewertung der Nebenwirkungen erschwert.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in der Studie KEYNOTE 021G aufgrund ihres offenen Studiendesigns zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Für erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD L1-Expression von ≥ 50 % (TPS²) liegt für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Nutzenbewertung wird der im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich zugrunde gelegt. Auf der Seite der Intervention (Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) finden sich hierbei die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 gegenüber dem Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab-Monotherapie) finden sich die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 gegenüber dem Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie.

Die Studien auf der Interventionsseite (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) wurden bereits für die Teilpopulation A beschrieben.

Bei den Studien auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studien, wobei KEYNOTE 024 bereits beendet ist (September 2014 bis Mai 2016) und KEYNOTE 042 mit Start im November 2014 derzeit noch läuft.

In KEYNOTE 024 wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC ohne systematische Vorbehandlung und ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einer PD-L1-Tumorexpression $\geq 50\%$ eingeschlossen. Hierbei wurden 305 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region und ECOG-PS in die Behandlungsarme randomisiert – 154 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten in den Kontrollarm mit platinbasierter Kombinationschemotherapie. Im Kontrollarm wurden 47 Patienten (31 %) mit Cisplatin und 103 Patienten (68 %) mit Carboplatin behandelt, wobei die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 9. Mai 2016, wobei die Studie zu diesem Zeitpunkt aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber der platinbasierten Chemotherapie im Gesamtüberleben beendet wurde.

In KEYNOTE 042 wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne systematische Vorbehandlung mit einer PD-L1-Tumorexpression $\geq 1\%$ eingeschlossen. Hierbei wurden 1274 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Histologie, geografischer Region und PD-L1-Expression in die Behandlungsarme randomisiert – 637 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 637 Patienten in den Kontrollarm mit carboplatinbasierter Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel oder Pemetrexed, wobei hier die Eignung für die jeweilige Behandlung vor Randomisierung vom Prüfarzt patientenindividuell entschieden wurde. Der zugrundeliegende Datenschnitt ist der 26. Februar 2018.

In beiden Studien erfolgte die Behandlung der Patienten bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten (in KEYNOTE 042 zusätzlich auch bis zum kompletten Ansprechen). Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war in KEYNOTE 024 ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe erlaubt, in KEYNOTE 042 hingegen nicht explizit Teil des Studiendesigns.

Für den indirekten Vergleich wurden die Studienpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC im metastasierenden Stadium eingeschränkt, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin/ Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed (KEYNOTE 024) bzw. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed (KEYNOTE 042) als platinbasierte Chemotherapie festgelegt wurde.

Hinsichtlich der Umsetzung des Off-Label-Use von Carboplatin gemäß der Arzneimittel-Richtlinie zum Stand vor der diesbezüglich letzten Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Kraft getreten am 04. Januar 2019 (Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III) wurde bei der Behandlung mit der carboplatinbasierten Chemotherapie die Berücksichtigung der Kriterien der AM-RL nicht berichtet.

Daher bildete der pharmazeutische Unternehmer anhand einer retrospektiven Befragung, in der der Prüfarzt die Entscheidung für eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen sollte, eine TPC-Teilpopulation (Treatment of Physician's Choice), welche all jene Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese TPC-Teilpopulation umfasst aus den 4 benannten KEYNOTE-Studien insgesamt 470 Patienten: 95 mit Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin/ Carboplatin), 165 mit Pembrolizumab-Monotherapie und 210 für den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (aus Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin/ Carboplatin) zur Bewertung herangezogen.

Die Daten des mittlerweile für die chinesische Extensionsstudie zu KEYNOTE 042 vorliegenden Studienberichts werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Grund hierfür ist, dass einerseits die Gesamtpopulation nicht nach PD-L1-Status getrennt ausgewertet wurde und andererseits keine post-hoc-Befragung durch die chinesischen Prüfarzte zur Entscheidung hinsichtlich der Begründung für die patientenindividuelle carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie durchgeführt wurde, wodurch die retrospektive Bildung der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten TPC-Teilpopulationen nicht möglich war.

Mit Beschluss vom 18. Oktober 2018 (in Kraft getreten am 04. Januar 2019) wurde die Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL Teil A Ziffer III – Carboplatin bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie dahingehend geändert, dass sich für Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin in Frage kommen die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte.

Zur Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich

Zwischen den für den vorliegenden indirekten Vergleich herangezogenen Studien ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die unterschiedlichen Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie. Während in KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 die Patienten der relevanten Teilpopulationen im Vergleichsarm entweder Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed erhielten, erhielten in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE042 alle Patientinnen der relevanten Teilpopulationen im Vergleichsarm nur Carboplatin mit Pemetrexed. Weiterhin liegt ein Unterschied zwischen den Studien zum Merkmal Region vor, da in KEYNOTE 042 der Anteil an Patienten aus Nicht-EU-Ländern deutlich höher ist als in den Studien KEYNOTE 189 und 024 (keine Angaben zu KEYNOTE 021G). Des Weiteren wiesen die Beobachtungsdauern für den Endpunkt Gesamtüberleben deutliche Unterschiede zwischen den Studien auf (ca. 9 Monate bis zu ca. 20 Monate). Zwischen den Armen in den einzelnen Studien war die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben jedoch ausgeglichen.

Zudem ergeben sich weitere Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien anhand der beobachteten Ergebnisse zu den Wirksamkeitsendpunkten. Insbesondere wiesen die einbezogenen Studien deutliche Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeiten der untersuchten Patienten auf.

Zwischen den Studien und auch zwischen den Studienarmen innerhalb einzelner Studien lag darüber hinaus zum Teil eine abweichende Verteilung von Männern und Frauen in den jeweiligen bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Die herangezogenen Studien sind somit hinsichtlich der Charakteristika der relevanten Teilpopulationen hinreichend vergleichbar.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in den Studien seitens der Intervention, KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189, und seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 bildeten für den indirekten Vergleich nach Bucher die Seite der Intervention (Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) gegenüber dem Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie. In der Studie KEYNOTE 021G betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 31. Mai 2017 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) im Vergleichsarm 19,0 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht (HR: 0,30; [95%-KI: 0,06; 1,48]; p-Wert = 0,140). In der Studie KEYNOTE 189 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 8. November 2017 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) im Vergleichsarm 10,0 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht (HR: 0,33; [95%-KI: 0,17; 0,62]; p-Wert < 0001).

Die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 bildeten für den indirekten Vergleich nach Bucher die Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab-Monotherapie) gegenüber dem Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie. In der Studie KEYNOTE 024 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 9. Mai 2016 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) im Vergleichsarm 12,6 Monate, im Interventionsarm wurde der Median noch nicht erreicht (HR: 0,66; [95%-KI: 0,38; 1,16]; p-Wert = 0,149). In der Studie KEYNOTE 042 betrug die mediane Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26. Februar 2018 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) im Interventions- bzw. Vergleichsarm 16,7 bzw. 16,4 Monate (AD: +0,3 Monate; HR: 0,88; [95%-KI: 0,60; 1,30]; p-Wert = 0,524).

Daraus ergibt sich im indirekten Vergleich nach Bucher für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (TPS) durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben (HR: 0,40; [95%-KI: 0,20; 0,79]; p-Wert = 0,008).

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.

Seitens der Intervention auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie 189 HR=0,08 (95%-KI [0,02; 0,34]; p < 0,001), wobei für beide Studien 189 und 021G zusammengenommen ein Hazard Ratio von 0,12 berechnet wurde (95%-KI [0,04; 0,37]; p-Wert: k.A.). Die mediane

Überlebenszeit betrug in dieser Subgruppe für die Studie 189 im Vergleichsarm 8,0 Monate, der Median wurde im Interventionsarm noch nicht erreicht. In der Subgruppe der weiblichen Patienten konnten für die Studie 021G keine separaten Angaben berechnet werden.

Seitens der Intervention auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie 189 HR=0,73 (95%-KI [0,29; 1,79]; p = 0,490), wobei für beide Studien 189 und 021G zusammengenommen ein Hazard Ratio von 0,68 berechnet wurde (95%-KI [0,30; 1,56]; p-Wert: k.A.). Die mediane Überlebenszeit wurde in dieser Subgruppe für die Studien 189 und 021G noch nicht erreicht. In der Subgruppe der männlichen Patienten können für die Studie 021G keine separaten Angaben berechnet werden.

Daraus ergibt sich auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher für die Subgruppe der weiblichen Patienten für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS) durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein statistisch signifikant verlängertes Gesamtüberleben gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,09; [95%-KI: 0,03; 0,32]; p-Wert < 0,001).

Seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie 024 HR=1,33 (95%-KI [0,45; 3,92]; p = 0,607) und in der Studie 042 HR=1,33 (95%-KI [0,79; 2,24]; p = 0,292), wobei für beide Studien zusammengenommen ein Hazard Ratio von 1,27 berechnet wurde (95%-KI [0,77; 2,11]; p-Wert: k.A.). Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 042 in dieser Subgruppe 7,7 vs. 8,0 Monate im Interventions- vs. Vergleichsarm, der Median wurde in der Studie 042 in beiden Armen noch nicht erreicht.

Seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie 024 HR = 0,48 (95%-KI [0,23; 0,96]; p = 0,038) und in der Studie 042 HR = 0,60 (95%-KI [0,38; 0,96]; p = 0,032), wobei für beide Studien zusammengenommen ein Hazard Ratio von 0,58 berechnet wurde (95%-KI [0,39; 0,88]; p-Wert: k.A.). Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 024 in dieser Subgruppe 12,6 Monate im Vergleichsarm, wobei diese im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde. In der Studie 042 betrug die mediane Überlebenszeit in dieser Subgruppe 11,7 vs. 6,6 Monate im Interventions- vs. Vergleichsarm. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher für die Subgruppe der männlichen Patienten für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS) durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,16; [95%-KI: 0,46; 2,94]; p-Wert = 0,754).

Wie im Folgenden erläutert sieht es der G-BA jedoch als gerechtfertigt an, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach Geschlecht zu unterteilen.

Es handelt sich um Subgruppenanalysen zu Teilpopulationen aus den jeweiligen Studien. Die Kriterien der Teilpopulationsbildung (PD-L1-Expression $<$, ≥ 50 % (TPS)) und auch das Merkmal Geschlecht waren keine Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Zudem ist einschränkend zu berücksichtigen, dass zu der betrachteten Teilpopulation keine Aufstellung der Patientencharakteristika separat nach Geschlecht vorlag, welche zur Abschätzung von potentiellen Imbalancen bei bekannten, für das Therapieansprechen und die Prognose der Patienten relevanten Faktoren hätte herangezogen werden können.

Aus diesen Gründen wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Erkenntnisse aus der vorliegenden Bewertung, die bei der Interpretation der Ergebnisse zur gesamten Teilpopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zu berücksichtigen sind. Infolge dessen wird für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Morbidität

Symptomatik

Zur Erfassung der Symptomatik wurden jeweils für eine Studie pro Arm des indirekten Vergleichs die Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 eingesetzt. Für die Intervention war dies in der Studie KEYNOTE 189 der Fall, für den Komparator in der Studie KEYNOTE 024. In beiden Fällen wird die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert. In den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 wurde die Endpunktkategorie Symptomatik nicht erhoben. Somit liegt auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur eine Studie mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vor. Für die Studie KEYNOTE 189 resultiert dieses aus dem hohen Anteil an Patienten, die wegen bereits fehlender Werte zu Baseline nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden sowie aus den im Studienverlauf deutlich sinkenden Rücklaufquoten. Für die Studie KEYNOTE 024 ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial, da die Studie unverblindet war und es sich um einen subjektiv erhobenen Endpunkt handelt. Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich daher nicht möglich.

Gesundheitszustand

In den Studie KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 wurde der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor, bei denen eine Veränderung auf der VAS eines Patienten um mindestens 7 oder 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert als Response definiert wurde.

In den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 wurde der Endpunkt Gesundheitszustand nicht erhoben. Somit liegt auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur eine Studie mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vor. Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich daher nicht möglich.

Lebensqualität

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Es wird dabei jeweils die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung betrachtet, die als Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert definiert ist.

In den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 wurde diese Endpunktkategorie nicht erhoben.

Somit liegt auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur eine Studie mit hohem Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt vor. Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis der Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich daher nicht möglich.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Auf der Seite der Intervention des indirekten Vergleichs traten in beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 in beiden Studienarmen bei allen Patienten ein unerwünschtes

Ereignis auf. Seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie traten in der Studie KEYNOTE 024 im Interventionsarm bei 94,7 % und im Vergleichsarm bei 94,5 % der Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. In der Studie KEYNOTE 042 galt dies im Interventionsarm für 98,9 % der Patienten und im Vergleichsarm für alle Patienten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 war die Erhebung der SUE und immunvermittelten SUE (sowie der immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in KEYNOTE 024) bis 90 Tage nach Behandlungsende oder bis 30 Tage nach Behandlungsende, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wurde (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat), geplant. Ebenso war in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 die Erhebung der SUE und der immunvermittelten SUE (sowie der immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) bis 90 Tage nach Behandlungsende oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant (je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat).

Wie in den entsprechenden Ausführungen unter Teilpopulation a) dargelegt, weichen aufgrund der vorliegenden Operationalisierung die Nachbeobachtungszeiten zwischen Patienten mit Therapiewechsel und Patienten ohne Therapiewechsel deutlich voneinander ab. Für die SUE und immunvermittelten SUE (alle vier Studien) sowie die immunvermittelten UE und immunvermittelten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) liegen somit keine verwertbaren Daten vor.

Aus Sicht des G-BA ist die gewählte Operationalisierung für die Bewertung problematisch und das vorliegende Resultat dieser Operationalisierung hätte vermieden werden können, indem eine einheitliche Dauer der Nachbeobachtung festgelegt worden wäre.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Im Rahmen des indirekten Vergleichs nach Bucher ergab sich für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS) durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der schweren UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4.

Die Subgruppenanalyse für den Endpunkt schwere UE ergab auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“.

Seitens der Intervention auf Basis des indirekten Vergleichs betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie KEYNOTE 189 HR=0,84 (95%-KI [0,40; 1,77]; p =0,654), wobei für beide Studien 189 und 021G zusammengenommen ein Hazard Ratio von 0,75 berechnet wurde (95%-KI [0,37; 1,50]; p-Wert: k.A.). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in dieser Subgruppe für die Studie KEYNOTE 189 im Interventionsarm 4,9 Monate und im Vergleichsarm 4,0 Monate. In der Subgruppe der weiblichen Patienten konnten für die Studie KEYNOTE 021G keine separaten Angaben berechnet werden.

Seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie 024 HR=1,03 (95%-KI [0,46; 2,31]; p = 0,285) und in der Studie 042 HR=1,14 (95%-KI [0,0,62; 2,10]; p = 0,662), wobei für beide Studien zusammengenommen ein Hazard Ratio von 1,10 berechnet wurde (95%-KI [0,68; 1,79]; p-Wert: k.A.). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in der Studie 042 in dieser Subgruppe 5,5 vs. 6,2 Monate im Interventions- vs. Vergleichsarm, der Median wurde in der Studie 042 in beiden Armen noch nicht erreicht.

Daraus ergibt sich auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher für die Subgruppe der weiblichen Patienten für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS) durch die Gabe von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie kein statistisch signifikanter Unterschied für schwere UE (HR: 0,68; [95%-KI: 0,29; 1,58]; p-Wert = 0,373).

Seitens der Intervention auf Basis des indirekten Vergleichs betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie KEYNOTE 189 HR=1,90 (95%-KI [0,92; 3,89]; p =0,081), wobei für beide Studien 189 und 021G zusammengenommen ein Hazard Ratio von 1,55 berechnet wurde (95%-KI [0,83; 2,90]; p-Wert: k.A.). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in dieser Subgruppe für die Studie KEYNOTE 189 im Interventionsarm 3,0 Monate und im Vergleichsarm 16,6 Monate. In der Subgruppe der männlichen Patienten konnten für die Studie KEYNOTE 021G keine separaten Angaben berechnet werden.

Seitens der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher betrug das Hazard Ratio für die Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie 024 HR = 0,51 (95%-KI [0,30; 0,87]; p = 0,013) und in der Studie 042 HR = 0,75 (95%-KI [0,44; 1,28]; p = 0,940), wobei für beide Studien zusammengenommen ein Hazard Ratio von 0,61 berechnet wurde (95%-KI [0,42; 0,89]; p-Wert: k.A.). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug in der Studie 024 in dieser Subgruppe 6,2 vs. 1,3 Monate im Interventions- vs. Vergleichsarm. In der Studie 042 betrug die mediane Überlebenszeit in dieser Subgruppe 11,6 vs. 3,9 Monate im Interventions- vs. Vergleichsarm.

Daraus ergibt sich auf Basis des indirekten Vergleichs nach Bucher für die Subgruppe der männlichen Patienten für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (TPS) für schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 2,53; [95%-KI: 1,22; 5,23]; p-Wert = 0,012).

Wie in den Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben dargelegt, sieht der G-BA die Interpretation der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal Geschlecht als mit relevanten Unsicherheiten behaftet an. Somit wird es als gerechtfertigt angesehen, eine Aussage zum Zusatznutzen vorzunehmen, ohne nach Geschlecht zu unterteilen. Dennoch handelt es sich um relevante Erkenntnisse aus der vorliegenden Bewertung, die bei der Interpretation der Ergebnisse zur gesamten Teilpopulation auch für den Endpunkt schwere UE zu berücksichtigen sind.

Auch für das Merkmal Hirnmetastasen bei Studienbeginn liegt auf Basis des indirekten Vergleichs eine Effektmodifikation vor. So zeigt sich bei Patienten mit Hirnmetastasen bei Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie. Bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Unter Berücksichtigung dessen, dass sich diese Effektmodifikation nur für diesen einen Endpunkt und nicht auch bei weiteren patientenrelevanten Endpunkten zeigt, wird das Merkmal Hirnmetastasen bei Studienbeginn für die vorliegende Bewertung nicht weiter betrachtet.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle 4 Studien) und immunvermittelte UE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur in KEYNOTE 189) wird als hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbrüche vorliegen. Zum Zeitpunkt der betreffenden Datenschnitte beider Studien hatten relevante Anteile der Patienten die Therapie insbesondere aufgrund von Progression abgebrochen. Dies war bezogen auf die Gesamtpopulationen der Studien in höherem Maße im Kontrollarm der Fall. Sofern zwischen dem Auftreten von Progressionen und UE-Ereignissen Abhängigkeiten bestehen, kann dies die Beobachtung von UE-Ereignissen verändern. Dies ist zudem in deutlich stärkerem Umfang im Kontrollarm möglich. Für die relevante Teilpopulation liegen Angaben zur genauen Anzahl von Therapieabbrüchen pro Arm und eine vollständige Auflistung der Abbruchgründe nicht vor.

Ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt, kann nicht abgeschätzt werden.

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund ihres offenen Studiendesigns zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Pembrolizumab liegt ein adjustierter indirekter Vergleich aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 (auf Seiten der Intervention) und den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie) vor. Es liegen dabei Ergebnisse zu Mortalität (Gesamtüberleben) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“, die für Frauen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie aufzeigt. Für Männer liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Der G-BA kommt in seiner Beurteilung der vorliegenden Subgruppenanalysen zum Merkmal „Geschlecht“ zu dem Ergebnis, dass die Interpretation dieser Effektmodifikation mit relevanten Unsicherheiten behaftet ist. Von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht wird abgesehen. Dennoch handelt es sich um relevante Erkenntnisse aus der vorliegenden Bewertung, die bei der Interpretation der Ergebnisse zur gesamten Teilpopulation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zu berücksichtigen sind. Infolge dessen wird für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich keine Aussagen aus dem indirekten Vergleich ableiten.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergibt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“, die für Männer einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie aufzeigt. Für Frauen liegt demnach kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Wie in den Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben dargelegt, wird von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen.

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „immunvermittelte SUE“ (aus allen vier Studien) sowie die Endpunkte „immunvermittelte UEs“ und „immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (aus KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) liegen keine verwertbaren Auswertungen vor.

Ausgehend davon, dass sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und darüber

hinaus eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS) gegenüber Pemetrexed in Kombination mit Platin-Chemotherapie ein Zusatznutzen vorliegt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleiches der RCTs KEYNOTE 189 (doppelblind) und KEYNOTE 021G (offen) auf der Seite der Intervention sowie der RCTs KEYNOTE 024 (offen) und KEYNOTE 042 (offen) auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle Studien als niedrig eingestuft.

Bezüglich der Aussagesicherheit der vorgelegten Nachweise ist zu berücksichtigen, dass Ergebnisse auf Basis adjustierter, indirekter Vergleiche per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen.

Bei der Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs ist zudem zu berücksichtigen, dass auch hinsichtlich der ausreichenden Ähnlichkeit der einbezogenen Studien Unsicherheiten bestehen. Diese betreffen insbesondere deutliche Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Überlebenszeiten der untersuchten Patienten sowie hinsichtlich der Verteilung von Männern und Frauen in den jeweiligen bewertungsrelevanten Teilpopulationen.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Auswertungen vor, da diese ein hohes Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt aufwiesen und auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur aus jeweils einer Studie Daten vorlagen.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle 4 Studien) und immunvermittelte UE sowie immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur in KEYNOTE 189) wird als hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbrüche vorliegen. Ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt, kann nicht abgeschätzt werden.

Da für die Endpunkte SUE und immunvermittelte SUE (alle vier Studien) sowie immunvermittelte UE und immunvermittelte schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, ist eine vollumfängliche Bewertung der Nebenwirkungen erschwert.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund ihres offenen Studiendesigns zudem ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA die Aussagesicherheit auf Grundlage der vorliegenden Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für Pembrolizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „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.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

und

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD L1-Expression von \geq 50 % (TPS).

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- 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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Studien KEYNOTE 189 (doppelblind; Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin vs. Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin) und KEYNOTE 021G (offen; Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin vs. Pemetrexed plus Carboplatin) im Rahmen einer Meta-Analyse vor. Der Nutzenbewertung werden dabei all jene Patienten zugrunde gelegt, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Da die Interpretation dieser Subgruppenanalysen jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet war, wurde von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In der Endpunktkategorie Morbidität lag in der Studie KEYNOTE 189 für den Endpunkt Verstopfung ein statistisch signifikanter Vorteil durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie vor.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad \geq 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Verbleibende Unsicherheiten betreffen in der Kategorie Nebenwirkungen die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „immunvermittelte SUE“, „immunvermittelte UEs“ und „immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)“, da für diese Endpunkte keine verwertbaren Aussagen vorlagen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA ausgehend davon, dass sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt, einen Zusatznutzen fest, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Studie KEYNOTE 021G hinsichtlich der Patientenzahl nur einen vergleichsweise geringen Teil beitrug sowie unter Berücksichtigung dessen, dass eine vollumfängliche Bewertung der Nebenwirkungen erschwert ist und bei einer Reihe von Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen ist, kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Dabei wurden auf der Seite der Intervention die randomisierten, kontrollierten Studien KEYNOTE 189 (doppelblind; Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin/Carboplatin vs. Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin/Carboplatin) und KEYNOTE 021G (offen; Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin vs. Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin) herangezogen. Auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die randomisierten, offenen, kontrollierten Studien KEYNOTE 024 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie) und KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie) herangezogen. Der Nutzenbewertung werden dabei all jene Patienten zugrunde gelegt, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigte sich anhand des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“. Da die Interpretation dieser Subgruppenanalysen jedoch mit relevanten Unsicherheiten behaftet war, wurde von einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht abgesehen. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde ein Zusatznutzen festgestellt, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Auswertungen vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Rahmen von Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Geschlecht“, welche wie beim Gesamtüberleben nicht zu einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach Geschlecht führte.

Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Verbleibende Unsicherheiten betreffen zum einen in der Kategorie Nebenwirkungen die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“, „immunvermittelte SUE“,

„immunvermittelte UEs“ und „immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)“, da für diese Endpunkte keine verwertbaren Aussagen vorlagen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA ausgehend davon, dass sich das Ausmaß des festgestellten Zusatznutzens im Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Teilpopulation nicht quantifizieren lässt und eine Bewertung von Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht möglich ist, einen Zusatznutzen fest, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Insbesondere angesichts der per se geringen Ergebnissicherheit bei adjustierten, indirekten Vergleichen und verbleibender Unsicherheiten hinsichtlich der ausreichenden Ähnlichkeit der einbezogenen Studien sowie unter Berücksichtigung dessen, dass eine vollumfängliche Bewertung der Nebenwirkungen erschwert ist und bei einer Reihe von Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen ist, kann bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen (Osimertinib: 17. Januar 2019; Alectinib 21. Juni 2018; Ceritinib: 01. Februar 2018) wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird die Inzidenz für 2019 mit 56 979 Patienten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über 9 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %.³
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV.⁴
3. Der Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen liegt bei ungefähr 4,9 bis 10,3 %.^{3,5}
4. Der Anteil der ALK-Translokationen liegt bei ungefähr 2 bis 3,9 %.^{6,7}
5. Eine nicht-plattenepitheliale Histologie weisen 63,1% der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV auf.⁷
6. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt.⁴
7. Von Teilschritt 2 wird die Summe der Treibermutationen aus den Teilschritten 3 bis 4 abgezogen.

³ Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

⁴ Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

⁵ Angaben basieren auf den von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) unabhängigen Anteilswerten

⁶ Beschluss zu Crizotinib vom 16.06.2016

⁷ Beschluss zu Nivolumab vom 20.10.2016

- 8a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %.⁴
- 8b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %.⁴
9. Anteil der GKV-Patienten: 85,9 %.⁸

Daraus ergeben sich für

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

2.3 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

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 ≥ 50 %, TPS). Dies sollte in der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

⁸ Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2019).

Die empfohlene Dosierung für Pembrolizumab in der Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Für die Kostenberechnung wird das dreiwöchige Therapieschema herangezogen.

Laut Fachinformation (Cisplatin Accord (Stand: 04/2015)) wird Cisplatin je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin oder Gemcitabin 75 - 100 mg/m², in Kombination mit Docetaxel oder Pemetrexed 75 mg/m² und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m².

Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt. Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve). Für die Anwendung von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel wird laut Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 abgestellt.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
	oder			
+ Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS)</u>				
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von \geq 50 % (TPS)</u>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

Verbrauch:

Die Körperoberfläche wird mittels der Du Bois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m laut Mikrozensus 2017 = 1,90 m² (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet.

Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.⁹

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg -	17	34 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg
+ Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
	oder				
+ Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS)</u>					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg
	80 mg/m ² = 152 mg	152 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	17	17 x 100 mg + 17 x 50 mg + 17 x 10 mg
	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ Vinorelbin	25 mg/m ² = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m ² = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250	2375 mg	1 x 2000 mg	34	34 x 2000 mg +

⁹https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermass/e5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	mg/m ² = 2375 mg		+ 2 x 200 mg		68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ² = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ² = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17	34 x 500 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m ² = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17	17 x 600 mg + 17 x 450 mg
+ nab-Paclitaxel	100 mg/m ² = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg
b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ (TPS)</u>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg -	17	34 x 100 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabat § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48	3.051,69 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
				€	
Carboplatin 600 mg	1 DFL	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Carboplatin 450 mg	1 DFL	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Cisplatin 100 mg	1 DFL	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Cisplatin 50 mg	1 DFL	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Pemetrexed 500 mg	1 DFL	2.533,24 €	1,77 €	558,64 €	1.972,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 600 mg	1 DFL	300,51 €	1,77 €	13,74 €	285,00 €
Carboplatin 450 mg	1 DFL	227,91 €	1,77 €	10,29 €	215,85 €
Cisplatin 100 mg	1 DFL	76,26 €	1,77 €	3,10 €	71,39 €
Cisplatin 50 mg	1 DFL	47,37 €	1,77 €	1,73 €	43,87 €
Cisplatin 10 mg	1 DFL	17,20 €	1,77 €	0,30 €	15,13 €
Docetaxel 160 mg	1 DFL	1.397,30 €	1,77 €	175,44 €	1.220,09 €
Gemcitabin 2.000 mg	1 DFL	193,90 €	1,77 €	8,68 €	183,45 €
Gemcitabin 200 mg	1 DFL	28,51 €	1,77 €	0,83 €	25,91 €
nab-Paclitaxel	1 DFL	429,03 €	1,77 €	23,15 €	404,11 €
Paclitaxel 100 mg	1 DFL	360,21 €	1,77 €	16,57 €	341,87 €
Paclitaxel 150 mg	1 DFL	535,25 €	1,77 €	24,88 €	508,60 €
Pembrolizumab	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Pemetrexed	1 DFL	2.533,24 €	1,77 €	558,64 €	1.972,83 €
Vinorelbin 50 mg	1 DFL	152,31 €	1,77 €	6,71 €	143,83 €
Vinorelbin 10 mg	1 DFL	38,57 €	1,77 €	1,31 €	35,49 €
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel unterliegen den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung, sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ¹⁰	Kosten pro Leistung ¹¹	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin				
Antiemetische Behandlung				
In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.				
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag				
10 x 500 ml: 102,36 €	93,10 € (5,12 €; 4,14 €)	9,31 €	17	158,27 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag				
10 x 1 000 ml: 35,47 €	32,58 € (1,77 €; 1,12 €)	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € - 257,06 €
10 x 500 ml: 22,72 €	20,89 € (1,14 €; 0,69 €)			
Pemetrexed				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral				
100 x 4 mg: 79,21 € (FB)	72,04 € (1,77 €; 5,40 €)	1,44 €	51	73,48 €
Folsäure: 350 - 1 000 µg/Tag ¹² , oral				
100 x 400 µg: 15,55 €	12,63 € (0,78 €; 2,14 €)	0,13 € - 0,25 €	365	46,10 € - 92,20 €
Vitamin B12: 1 000 µg/Tag, i.m.				
10 x 1 000 µg: 7,40 € (FB)	6,71 € (0,37 €; 0,32 €)	0,67 €	6	4,03 €
Paclitaxel				
Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €; 0,00€)	5,20 €	17	88,37 €
Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.				
5 x 4 mg:	14,82 €	5,93 € ¹³	17	100,78 €

¹⁰ §130 SGB V und § 130a SGB V

¹¹ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

¹² Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

18,56 €	(1,77€; 1,97 €)			
Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€; 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG § 35a hat in der Sitzung am 5. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 28. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

¹³ Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).
Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2019 statt.

Mit Schreiben vom 5. August 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 20. August 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. September 2018	Anpassung des AWG nach Positive Opinion Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung und Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. August 2019 20. August 2019 3. September 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken