



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Pembrolizumab

Vom 19. September 2019

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	21
4. Verfahrensablauf .....	21
5. Beschluss .....	23
6. Anhang.....	36
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>46</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	46
2. Bewertungsentscheidung .....	46
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2 Nutzenbewertung .....	46
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	46
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	46
2.2.4 Therapiekosten.....	46
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>47</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	52
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	53
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	53
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	55
5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH .....	55
5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG .....	71

5.3	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	77
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	82
5.5	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	89
5.6	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.....	92
5.7	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	96
5.8	Stellungnahme der DGHO, AIO.....	107
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>125</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	139

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Am 11. März 2019 hat Pembrolizumab (KEYTRUDA®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo am 28. März 2019 das abschließende Dossier beim G-BA 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](http://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 Methoden<sup>1</sup> 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ist:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>2</sup>):
  - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel)  
*oder*
  - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)  
*oder*
  - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS<sup>2</sup>):
  - 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:

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

<sup>2</sup> TPS: Tumor Proportion Score

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. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen die Wirkstoffe Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin und die monoklonalen Antikörper Necitumumab und Pembrolizumab zur Verfügung, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel zugelassen ist und darüber hinaus im Off-label-Use verordnungsfähig ist.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
- Necitumumab (EGFR-exprimierendes NSCLC): Beschluss vom 15. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
  - 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
  - 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 allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Da nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse therapierbare Mutationen, z.B. aktivierende EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen, beim NSCLC mit plattenepithelialer Histologie eher Einzelfälle im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen, wurden entsprechende mutationsspezifische Therapieoptionen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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<sup>2</sup>) in zwei Teilpopulationen.

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>2</sup>):

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von < 50 % stellt laut vorliegender Evidenz eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum die Standardbehandlung dar. Die Wirkstoffe Paclitaxel, Gemcitabin, Docetaxel und

Vinorelbin sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen, wobei sich keine Präferenz für eine bestimmte Kombination ableiten lässt. 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 zweckmäßige Therapieoption im Anwendungsgebiet einstuft.

Da Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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 plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS<sup>2</sup>):

Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  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  $\geq 3$ ) 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<sup>2</sup>) 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 wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $< 50\%$  (TPS<sup>2</sup>):

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der Nutzenbewertung werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten aus der RCT KEYNOTE 407 zugrunde gelegt.

KEYNOTE 407 ist eine seit August 2016 laufende, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel mit Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel verglichen wird. Von den insgesamt 559 Patienten wurden 278 Patienten in den Interventionsarm und 281 Patienten in den Vergleichsarm stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie, PD-L1-Expression ( $< 1\%$  vs.  $\geq 1\%$ ) und geografischer Region randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepithelialen NSCLC ohne systemische Vorbehandlung im metastasierten Stadium eingeschlossen. Die PD-L1 Expression wurde immunhistochemisch gemessen und als TPS angegeben. Aus der laufenden Studie liegt der 1. Datenschnitt vom 27. Oktober 2017, die geplante erste Interimsanalyse zum Endpunkt objektive Ansprechrate, nachdem ca. 200 Patienten 28 Wochen nachbeobachtet worden sind, und der 2. Datenschnitt vom 3. April 2018 vor, eine präspezifizierte zweite Interimsanalyse nach etwa 332 eingetretenen PFS-Ereignissen. Weiterhin sind laut Studienprotokoll eine dritte Interimsanalyse nach Erreichen von ca. 415 PFS-Ereignissen sowie der finale Datenschnitt für das Gesamtüberleben bei Erreichen von ca. 361 Todesfällen geplant. Der vorliegenden Nutzenbewertung wird der 2. Datenschnitt vom 3. April 2018 zugrunde gelegt.

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es in beiden Armen keine Einschränkung. Bei entsprechender Eignung war nach Krankheitsprogression ein Wechsel vom Vergleichsarm zu einer Pembrolizumab-Monotherapie erlaubt. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 3. April 2018 waren aus dem Vergleichsarm gemäß Studienprotokoll 26,7 % der Patienten auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt, wobei die Zensierung zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts erfolgte.

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 157 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Kontrollarm.

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 der Studie KEYNOTE 407 definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber einer carboplatinbasierten Chemotherapie (Hazard Ratio (HR): 0,56; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,38; 0,82]; p-Wert = 0,003). Die mediane Überlebenszeit betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 3. April 2018 für die bewertungsrelevante TPC-Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression < 50 % (TPS) im Interventionsarm 14,4 Monate und im Vergleichsarm 11,1 Monate und unterschied sich somit zwischen den Studienarmen zugunsten der Intervention um eine absolute Differenz von 3,3 Monaten.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 somit eine deutliche Verbesserung für Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber carboplatinbasierter Chemotherapie vor.

### Morbidität

#### *Symptomatik*

Zur Erfassung der Symptomatik wurden 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.

Für den über den EORTC QLQ-LC13 erfassten Endpunkt Dysphagie liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,52; 95%-KI [0,31; 0,86]; p = 0,011).

#### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wurde 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 MID zugrundeliegende 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 den Behandlungsarmen.

### Lebensqualität



Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der globale Gesundheitsstatus sowie die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 verwendet. 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.

Für den Endpunkt körperliche Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,71; 95%-KI [0,52; 0,96];  $p = 0,028$ ).

### Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ und „immunvermittelte SUE“ liegen keine verwertbaren Aussagen vor. Der Hintergrund ist, dass die Therapiewechslers vom Kontrollarm auf die protokollgemäß erlaubte Pembrolizumab-Monotherapie nur bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels, d.h. bis 21 Tage nach Abbruch der Therapie im Kontrollarm, in der Auswertung der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt wurden, wohingegen die Nachbeobachtung der Endpunkte „SUE“ und „immunvermittelte SUE“ wie geplant 90 Tage betrug. Da ein relevanter Anteil von Therapiewechsler in Höhe von 23 % vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie vorliegt, der von dieser vorzeitigen Zensurierung betroffen ist, sind die vorliegenden Daten nicht verwertbar.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 0,69; 95%-KI [0,53; 0,90];  $p = 0,006$ ).

Für den Endpunkt immunvermittelte UE liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vor (HR: 3,09; 95%-KI [1,66; 5,77];  $p < 0,001$ ).

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

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $< 50$  % (TPS), liegen aus der Studie KEXNOTE 407 Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Pembrolizumab führt in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.

Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hierbei zeigt sich ein positiver Effekt in der Symptomatik aufgrund der Verringerung des Symptoms Dysphagie.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein vorteilhafter Effekt für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel in der Funktionsskala der körperlichen Funktion.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE

keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Studie KEYNOTE 407. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben ebenfalls als niedrig eingestuft.

Angesichts dessen, dass anhand der Studie KEYNOTE 407, aufgrund des Fehlens verwertbarer Auswertungen zu den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und immunvermittelten SUE, keine vollumfängliche Bewertung der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vorgenommen werden kann, ergibt sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit in der Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens. 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 plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von $\geq 50$ % (TPS<sup>2</sup>):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie zum Nachweis eines Zusatznutzens für Patientengruppe b) legt der pharmazeutische Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich im Dossier vor. Hierfür findet sich auf der Seite der Intervention die RCT KEYNOTE 407 und auf der Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie die RCT KEYNOTE 042, wobei der Brückenkompator durch die carboplatinbasierte Chemotherapie aus Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel gebildet wird.

Die RCT KEYNOTE 407 wurde im Abschnitt zur Patientenpopulation a) beschrieben.

Bei KEYNOTE 042 handelt es sich um randomisierte, offene, kontrollierte Studie, die im November 2014 startete und derzeit noch läuft. Es 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, EGOC-PS 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. Die Behandlung der Patienten erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten oder bis zum kompletten Ansprechen. Die Patienten konnten in beiden Behandlungsarmen nach Abbruch der Studienmedikation mit Folgetherapien behandelt werden. Bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung war ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe nicht explizit Teil des Studiendesigns. Für den indirekten Vergleich wurde die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 auf Patienten mit plattenepitheliales NSCLC im metastasierenden Stadium eingeschränkt, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie festgelegt wurde. Aus der im Zusammenhang mit der Durchführung des indirekten Vergleichs ebenfalls identifizierten Studie KEYNOTE 024, wäre nur eine Teilpopulation von sechs Patienten relevant. Aufgrund der geringen Patientenzahl aus der Studie KEYNOTE 024, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers darauf verzichtet diese Patienten in den indirekten Vergleich einzubeziehen.

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 in beiden Studien 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 im Interventionsarm 55 bzw. 57 Patienten für KEYNOTE 407 bzw. KEYNOTE 042 sowie im Vergleichsarm 53 bzw. 63 Patienten für KEYNOTE 407 bzw. KEYNOTE 042.

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 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.

Bei der Bewertung des vorgelegten indirekten Vergleichs ist zum einen zu berücksichtigen, dass nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte verwertbare Auswertungen aus dem indirekten Vergleich vorliegen. So fehlen Auswertungen in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vollständig, da Endpunkte dieser Kategorien in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. Daneben fehlen in der Endpunktkategorie

Nebenwirkungen insbesondere Auswertungen zu schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen und spezifischen unerwünschten Ereignissen.

Zum anderen ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie KEYNOTE 042 um eine offene Studie handelt und somit teilweise für weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen endpunktspezifisch von einem höheren Verzerrungspotential auf Seiten der Vergleichstherapie als auf Seiten der Intervention ausgegangen werden kann.

Weiterhin unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen, gelangt der G-BA somit in der Gesamtbetrachtung zu dem Schluss, dass im vorliegenden Fall aus dem vorgelegten indirekten Vergleich eine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten nicht möglich ist. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

#### 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 Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS)

und

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % (TPS).

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie KEYNOTE 407 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel mit Carboplatin in Kombination mit (nab-) Paclitaxel verglichen wird. Der Nutzenbewertung werden dabei all jene Patienten zugrunde gelegt, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Es liegt eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens vor.

Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität durch eine Verringerung des Symptoms Dysphagie und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen vorteilhaften Effekt bezüglich der körperlichen Funktion festgestellt werden.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich ungeeigneter Auswertungen bei einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher 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 der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 407 (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vs. Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) und der randomisierten, offenen, kontrollierten Studie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie) über den Brückenkomparator der carboplatinbasierten Chemotherapie vor.

Hierbei ist aufgrund des Fehlens zahlreicher Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beim indirekten Vergleich und unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen jedoch keine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.

## **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 6 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %. <sup>3</sup>
2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV. <sup>4</sup>

---

<sup>3</sup> Beschluss zu Osimertinib vom 17.01.2019

<sup>4</sup> Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017

3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf. <sup>5</sup>
4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt. <sup>4</sup>
- 5a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 %) beträgt 71,1 %. <sup>4</sup>
- 5b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %. <sup>4</sup>
6. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%. <sup>6</sup>

Daraus ergeben sich für

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):  
ca. 3800 bis 3960 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):  
ca. 1540 bis 1610 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: 11. Juni 2019):

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

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

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

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

### 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.

<sup>5</sup> Beschluss zu Afatinib vom 20.10.2016

<sup>6</sup> Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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/m<sup>2</sup>, in Kombination mit Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup> 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	3	51
	oder			
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS<sup>2</sup>)</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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
+ 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
<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 plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50\%</math> (TPS<sup>2</sup>)</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 m<sup>2</sup> (Rechnen mit 2 Nachkommastellen) errechnet. Unterschiede zwischen Frauen und Männern waren aufgrund des Anwendungsgebietes nicht zu berücksichtigen.<sup>7</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg -	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg

<sup>7</sup>[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermass/e5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://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
	oder				
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS<sup>2</sup>)</u>					
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</i>					
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 47,5 mg	47,5 mg	1 x 50 mg	34	34 x 50 mg
	30 mg/m <sup>2</sup> = 57 mg	57 mg	1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34	34 x 50 mg + 34 x 10 mg
+ Gemcitabin	1250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2375 mg	1 x 2000 mg + 2 x 200 mg	34	34 x 2000 mg + 68 x 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17	17 x 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17	34 x 100 mg + 17 x 150 mg
<i>Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 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 <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	51	102 x 100 mg
b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS<sup>2</sup>)</u>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
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 €
nab-Paclitaxel	1 DFL	429,03 €	1,77 €	23,15 €	429,03 €
Paclitaxel 100 mg	1 DFL	360,21 €	1,77 €	16,57 €	360,21 €
Paclitaxel 150 mg	1 DFL	535,25 €	1,77 €	24,88 €	535,25 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
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 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
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 €
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 <sup>8</sup>	Kosten pro Leistung <sup>9</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Cisplatin</b>				
<b>Antiemetische Behandlung</b>				
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.				
<b>Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag</b>				
10 x 500 ml: 102,36 €	93,10 € (5,12 €, 4,14 €)	9,31 €	17	158,27 €
<b>Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag</b>				
10 x 1 000 ml: 35,47 € 10 x 500 ml: 22,72 €	32,58 € (1,77 €, 1,12 €) 20,89 € (1,14 €, 0,69 €)	9,77 € - 15,12 €	17	166,16 € - 257,06 €
<b>Paclitaxel</b>				
<b>Prämedikation: Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral</b>				
20 x 20 mg: 53,75 € (FB)	51,98 € (1,77 €, 0,00€)	5,20 €	17	88,37 €
<b>Antihistaminikum: Dimetinden 1 mg pro 10 kg KG, i.v.</b>				
5 x 4 mg: 18,56 €	14,82 € (1,77€, 1,97 €)	5,93 € <sup>10</sup>	17	100,78 €
<b>Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.</b>				
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

<sup>8</sup> §130 SGB V und § 130a SGB V

<sup>9</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag

<sup>10</sup> 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](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile)

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 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 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	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Juli 2019	Information über eingegangene Stellung- nahmen, 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 Stellung- nahmeverfahrens
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

## 5. Beschluss

**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, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 16.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

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

## Pembrolizumab

Beschluss vom: 19. September 2019  
In Kraft getreten am: 19. September 2019  
BAnz AT 23.10.2019 B7

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

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

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>1</sup>):

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq$  50 % (TPS<sup>1</sup>):

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab als Monotherapie

##### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

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



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

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):

Studie KEYNOTE 407: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vs. Carboplatin und (nab-) Paclitaxel (Datenschnitt: 03.04.2018)

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

### Mortalität

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben<sup>9</sup></b>					
	157	14,4 [13,2; n.b.] 47 (29,9)	153	11,1 [8,9; 13,8] 68 (44,4)	0,56 [0,38; 0,82] 0,003 <sup>h, i</sup> AD: + 3,3 Monate

### Morbidität

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>					
nicht berichtet					

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-31) und dem Addendum (A19-62) sofern nicht anders indiziert.

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

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)<sup>c</sup></b>					
Dyspnoe	156	8,5 [4,4; n. b.] 61 (39,1)	152	5,6 [3,5; n. b.] 66 (43,4)	0,79 [0,55; 1,13]; 0,191
Fatigue	156	1,9 [1,4; 2,4] 100 (64,1)	152	2,1 [1,5; 3,3] 93 (61,2)	1,02 [0,76; 1,36]; 0,912
Schlaflosigkeit	156	10,4 [3,6; n. b.] 64 (41,0)	152	4,2 [2,9; n. b.] 69 (45,4)	0,83 [0,58; 1,17]; 0,283
Schmerzen	156	4,4 [3,5; n. b.] 70 (44,9)	152	3,7 [2,6; 4,8] 80 (52,6)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,053
Appetitverlust	156	4,0 [3,0; 6,5] 78 (50,0)	152	6,2 [2,8; 6,9] 69 (45,4)	0,99 [0,71; 1,38]; 0,943
Diarrhö	156	n. e. [5,8; n. b.] 54 (34,6)	152	11,3 [n. b.] 49 (32,2)	1,07 [0,72; 1,59]; 0,742
Übelkeit und Erbrechen	156	6,4 [3,4; n. b.] 70 (44,9)	152	4,2 [3,0; n. b.] 70 (46,1)	0,98 [0,69; 1,37]; 0,891
Verstopfung	156	9,0 [3,7; n. b.] 64 (41,0)	152	11,1 [4,2; 11,1] 54 (35,5)	1,01 [0,70; 1,47]; 0,958
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)<sup>c</sup></b>					
Dyspnoe	156	2,6 [2,0; 3,5] 92 (59,0)	152	2,6 [2,1; 3,7] 88 (57,9)	0,97 [0,72; 1,31]; 0,836
Schmerzen (Thorax)	156	n. e. 42 (26,9)	152	7,0 [6,3; n. b.] 55 (36,2)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,074

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Schmerzen (Arm / Schulter)	156	10,4 [6,7; n. b.] 55 (35,3)	152	11,1 [5,7; n. b.] 53 (34,9)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,427
Schmerzen (andere)	156	3,6 [2,8; 6,7] 77 (49,4)	152	5,7 [3,7; 7,0] 66 (43,4)	1,10 [0,79; 1,54]; 0,569
Husten	156	n. e. [7,3; n. b.] 52 (33,3)	152	n. e. [6,3; n. b.] 47 (30,9)	0,95 [0,63; 1,41]; 0,784
Bluthusten	156	n. e. 23 (14,7)	152	n. e. 26 (17,1)	0,78 [0,44; 1,39]; 0,402
Alopezie	156	0,8 [0,7; 0,9] 133 (85,3)	152	0,8 [0,7; 0,9] 125 (82,2)	1,09 [0,85; 1,40]; 0,500
Dysphagie	156	n. e. 25 (16,0)	152	n. e. 42 (27,6)	0,52 [0,31; 0,86]; 0,011
Mundschmerzen	156	n. e. [9,5; n. b.] 42 (26,9)	152	n. e. [8,5; n. b.] 43 (28,3)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,417
periphere Neuropathie	156	2,4 [2,1; 3,5] 89 (57,1)	152	2,6 [2,1; 3,0] 94 (61,8)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,098
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Responderkriterium um 10 Punkte	156	3,4 [2,3; 6,5] 83 (53,2)	152	3,7 [2,3; 4,2] 84 (55,3)	0,87 [0,64; 1,19] 0,386
Responderkriterium um 7 Punkte	156	3,0 [2,1; 4,2] 87 (55,8)	152	2,3 [1,9; 3,5] 94 (61,8)	0,81 [0,60; 1,09] 0,157

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) <sup>d, e</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	156	3,6 [2,2; 6,4] 80 (51,3)	152	3,5 [2,1; 5,1] 79 (52,0)	0,89 [0,65; 1,23]; 0,488
emotionale Funktion	156	n. e. 49 (31,4)	152	n. e. [6,1; n. b.] 53 (34,9)	0,77 [0,52; 1,15]; 0,205
kognitive Funktion	156	4,1 [3,2; n. b.] 71 (45,5)	152	3,5 [2,3; 6,2] 77 (50,7)	0,83 [0,60; 1,16]; 0,277
körperliche Funktion	156	3,5 [2,4; 9,5] 77 (49,4)	152	2,8 [2,1; 4,0] 91 (59,9)	0,71 [0,52; 0,96]; 0,028
Rollenfunktion	156	3,1 [2,3; 3,7] 91 (58,3)	152	2,8 [1,8; 4,2] 85 (55,9)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,896
soziale Funktion	156	4,0 [2,8; 7,8] 76 (48,7)	152	2,8 [2,1; 4,2] 81 (53,3)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,388

## Nebenwirkungen <sup>f</sup>

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	157	0,1 [0,1; 0,2] 153 (97,5)	152	0,1 [0,1; 0,2] 151 (99,3)	–

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
keine verwertbaren Auswertungen					
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	157	1,9 [1,6; 2,7] 107 (68,2)	152	1,2 [0,7; 1,5] 118 (77,6)	0,69 [0,53; 0,90]; 0,006
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	157	n. e. [14,4; n. b.] 31 (19,7)	152	n. e. [12,9; n. b.] 19 (12,5)	1,38 [0,78; 2,44]; 0,274
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Immunvermittelte UEs	157	n. e. 41 (26,1)	152	n. e. 13 (8,6)	3,09 [1,66; 5,77]; < 0,001
Immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	157	n. e. 19 (12,1)	152	n. e. 8 (5,3)	2,28 [1,00; 5,20]; 0,051
a	bestehend aus Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel				
b	Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung				
c	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert				
d	Zeit bis zur erstmaliger Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert				
e	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1%), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), 2-seitiger p-Wert (Wald Test)				
f	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald Test)				
g	Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.				

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
h	Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nichtostasien)				
i	2-seitiger p-Wert (Wald-Test)				
AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tissue Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):

ca. 3800 bis 3960 Patienten

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):

ca. 1540 bis 1610 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda® (Wirkstoff:Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2019):

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

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	41.219,22 €
Gesamt:	153.491,13 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Carboplatin	8.514,45 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	132.542,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1.959,42 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	22.700,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	9.958,60 € - 10.426,44 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2.216,63 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	22.486,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	557,97 € - 648,87 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1.959,42 € - 2.427,26 €
Vinorelbin	4.890,22 € - 6.096,88 €
Gesamt:	6.849,64 € - 8.524,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € - 415,33 €
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Docetaxel	20.741,53 €
Gesamt:	29.255,98 €
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Gemcitabin	7.999,18 €
Gesamt:	16.513,63 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	28.784,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
Vinorelbin	4.890,22 € - 6.096,88 €
Gesamt:	13.404,67 € - 14.611,33 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	41.219,22 €
Gesamt:	49.733,67 €

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



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>4</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4.131 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2.754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €

<sup>4</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

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

b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq 50\%$  (TPS):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Carboplatin	8.514,45 €
nab-Paclitaxel	41.219,22 €
Gesamt:	153.491,13 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103.757,46 €
Carboplatin	8.514,45 €
Paclitaxel	20.269,78 €
Gesamt:	132.542,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103.757,46 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>5</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

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

Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1.377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4.131 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

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

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

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Pembrolizumab**  
**(neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial,**  
**Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel)**

Vom 19. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Juli 2019 (BAnz AT 16.10.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Pembrolizumab**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. März 2019):

KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS<sup>1</sup>):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel)

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-)Paclitaxel:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS<sup>1</sup>):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab als Monotherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-)Paclitaxel:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):

Studie KEYNOTE 407: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel vs. Carboplatin und (nab-)Paclitaxel (Datenschnitt: 3. April 2018)

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

<sup>2</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-31) und dem Addendum (A19-62) sofern nicht anders indiziert.



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

**Mortalität**

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>p</sup>
<b>Gesamtüberleben<sup>q</sup></b>					
	157	14,4 [13,2; n. b.] 47 (29,9)	153	11,1 [8,9; 13,8] 68 (44,4)	0,56 [0,38; 0,82] 0,003 <sup>h, i</sup> AD: + 3,3 Monate

**Morbidität**

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>p</sup>

**Progressionsfreies Überleben (PFS)**

nicht berichtet

**Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)<sup>e</sup>**

Dyspnoe	156	8,5 [4,4; n. b.] 61 (39,1)	152	5,6 [3,5; n. b.] 66 (43,4)	0,79 [0,55; 1,13]; 0,191
Fatigue	156	1,9 [1,4; 2,4] 100 (64,1)	152	2,1 [1,5; 3,3] 93 (61,2)	1,02 [0,76; 1,36]; 0,912
Schlaflosigkeit	156	10,4 [3,6; n. b.] 64 (41,0)	152	4,2 [2,9; n. b.] 69 (45,4)	0,83 [0,58; 1,17]; 0,283
Schmerzen	156	4,4 [3,5; n. b.] 70 (44,9)	152	3,7 [2,6; 4,8] 80 (52,6)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,053
Appetitverlust	156	4,0 [3,0; 6,5] 78 (50,0)	152	6,2 [2,8; 6,9] 69 (45,4)	0,99 [0,71; 1,38]; 0,943
Diarrhö	156	n. e. [5,8; n. b.] 54 (34,6)	152	11,3 [n. b.] 49 (32,2)	1,07 [0,72; 1,59]; 0,742
Übelkeit und Erbrechen	156	6,4 [3,4; n. b.] 70 (44,9)	152	4,2 [3,0; n. b.] 70 (46,1)	0,98 [0,69; 1,37]; 0,891
Verstopfung	156	9,0 [3,7; n. b.] 64 (41,0)	152	11,1 [4,2; 11,1] 54 (35,5)	1,01 [0,70; 1,47]; 0,958

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



Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)<sup>c</sup></b>					
Dyspnoe	156	2,6 [2,0; 3,5] 92 (59,0)	152	2,6 [2,1; 3,7] 88 (57,9)	0,97 [0,72; 1,31]; 0,836
Schmerzen (Thorax)	156	n. e. 42 (26,9)	152	7,0 [6,3; n. b.] 55 (36,2)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,074
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	10,4 [6,7; n. b.] 55 (35,3)	152	11,1 [5,7; n. b.] 53 (34,9)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,427
Schmerzen (andere)	156	3,6 [2,8; 6,7] 77 (49,4)	152	5,7 [3,7; 7,0] 66 (43,4)	1,10 [0,79; 1,54]; 0,569
Husten	156	n. e. [7,3; n. b.] 52 (33,3)	152	n. e. [6,3; n. b.] 47 (30,9)	0,95 [0,63; 1,41]; 0,784
Bluthusten	156	n. e. 23 (14,7)	152	n. e. 26 (17,1)	0,78 [0,44; 1,39]; 0,402
Alopezie	156	0,8 [0,7; 0,9] 133 (85,3)	152	0,8 [0,7; 0,9] 125 (82,2)	1,09 [0,85; 1,40]; 0,500
Dysphagie	156	n. e. 25 (16,0)	152	n. e. 42 (27,6)	0,52 [0,31; 0,86]; 0,011
Mundschmerzen	156	n. e. [9,5; n. b.] 42 (26,9)	152	n. e. [8,5; n. b.] 43 (28,3)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,417
periphere Neuropathie	156	2,4 [2,1; 3,5] 89 (57,1)	152	2,6 [2,1; 3,0] 94 (61,8)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,098
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
Responderkriterium 10 Punkte	156	3,4 [2,3; 6,5] 83 (53,2)	152	3,7 [2,3; 4,2] 84 (55,3)	0,87 [0,64; 1,19] 0,386
Responderkriterium 7 Punkte	156	3,0 [2,1; 4,2] 87 (55,8)	152	2,3 [1,9; 3,5] 94 (61,8)	0,81 [0,60; 1,09] 0,157



**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)<sup>d, e</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	156	3,6 [2,2; 6,4] 80 (51,3)	152	3,5 [2,1; 5,1] 79 (52,0)	0,89 [0,65; 1,23]; 0,488
emotionale Funktion	156	n. e. 49 (31,4)	152	n. e. [6,1; n. b.] 53 (34,9)	0,77 [0,52; 1,15]; 0,205
kognitive Funktion	156	4,1 [3,2; n. b.] 71 (45,5)	152	3,5 [2,3; 6,2] 77 (50,7)	0,83 [0,60; 1,16]; 0,277
körperliche Funktion	156	3,5 [2,4; 9,5] 77 (49,4)	152	2,8 [2,1; 4,0] 91 (59,9)	0,71 [0,52; 0,96]; 0,028
Rollenfunktion	156	3,1 [2,3; 3,7] 91 (58,3)	152	2,8 [1,8; 4,2] 85 (55,9)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,896
soziale Funktion	156	4,0 [2,8; 7,8] 76 (48,7)	152	2,8 [2,1; 4,2] 81 (53,3)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,388

**Nebenwirkungen<sup>f</sup>**

Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>

**Unerwünschte Ereignisse gesamt**

	157	0,1 [0,1; 0,2] 153 (97,5)	152	0,1 [0,1; 0,2] 151 (99,3)	–
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

	keine verwertbaren Auswertungen				
--	---------------------------------	--	--	--	--

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)**

	157	1,9 [1,6; 2,7] 107 (68,2)	152	1,2 [0,7; 1,5] 118 (77,6)	0,69 [0,53; 0,90]; 0,006
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	--------------------------------

**Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen**

	157	n. e. [14,4; n. b.] 31 (19,7)	152	n. e. [12,9; n. b.] 19 (12,5)	1,38 [0,78; 2,44]; 0,274
--	-----	-------------------------------------	-----	-------------------------------------	--------------------------------

**Spezifische unerwünschte Ereignisse**

Immun-vermittelte UEs	157	n. e. 41 (26,1)	152	n. e. 13 (8,6)	3,09 [1,66; 5,77]; < 0,001
-----------------------	-----	--------------------	-----	-------------------	----------------------------------





Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		carboplatinbasierte Chemotherapie <sup>a</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	157	n. e. 19 (12,1)	152	n. e. 8 (5,3)	2,28 [1,00; 5,20]; 0,051

- a bestehend aus Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
- b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- d Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
- e Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS  $< 1$  % vs.  $\geq 1$  %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), 2-seitiger p-Wert (Wald Test)
- f Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald Test)
- g Patienten wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert
- h Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS  $< 1$  % vs.  $\geq 1$  %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien)
- i 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e. = nicht berechenbar; vs. = versus; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tissue Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS):  
Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.
- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
  - a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $< 50$  % (TPS):  
ca. 3 800 bis 3 960 Patienten
  - b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS):  
ca. 1 540 bis 1 610 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda<sup>®</sup> (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2019):

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

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

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

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



#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103 757,46 €
Carboplatin	8 514,45 €
nab-Paclitaxel	41 219,22 €
Gesamt:	153 491,13 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103 757,46 €
Carboplatin	8 514,45 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	132 542,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
<i>Cisplatin plus Docetaxel</i>	
Cisplatin	1 959,42 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt:	22 700,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € – 415,33 €
<i>Cisplatin plus Gemcitabin</i>	
Cisplatin	1 959,42 € – 2 427,26 €
Gemcitabin	7 999,18 €
Gesamt:	9 958,60 € – 10 426,44 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € – 415,33 €
<i>Cisplatin plus Paclitaxel</i>	
Cisplatin	2 216,63 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	22 486,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	557,97 € – 648,87 €
<i>Cisplatin plus Vinorelbin</i>	
Cisplatin	1 959,42 € – 2 427,26 €
Vinorelbin	4 890,22 € – 6 096,88 €
Gesamt:	6 849,64 € – 8 524,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	324,43 € – 415,33 €
<i>Carboplatin plus Docetaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Docetaxel	20 741,53 €
Gesamt:	29 255,98 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Carboplatin plus Gemcitabin</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Gemcitabin	7 999,18 €
Gesamt:	16 513,63 €
<i>Carboplatin plus Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	28 784,23 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
<i>Carboplatin plus Vinorelbin</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
Vinorelbin	4 890,22 € – 6 096,88 €
Gesamt:	13 404,67 € – 14 611,33 €
<i>Carboplatin plus nab-Paclitaxel</i>	
Carboplatin	8 514,45 €
nab-Paclitaxel	41 219,22 €
Gesamt:	49 733,67 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>4</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4 131 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Cisplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €

<sup>4</sup> rechnerisch auf ein Jahr standardisiert



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>4</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Gemcitabin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	34	2 754 €
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4 131 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €

- b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von  $\geq 50$  % (TPS):

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103 757,46 €
Carboplatin	8 514,45 €
nab-Paclitaxel	41 219,22 €
Gesamt:	153 491,13 €
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i>	
Pembrolizumab	103 757,46 €
Carboplatin	8 514,45 €
Paclitaxel	20 269,78 €
Gesamt:	132 542,03 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	233,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Pembrolizumab	103 757,46 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>4</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €
Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	17	1 377 €



Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr <sup>4</sup>	Kosten pro Patient pro Jahr
nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	51	4 131 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1 207 €

II.

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

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

Berlin, den 19. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Pembrolizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 20. August 2019 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.



# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pembrolizumab
- **Handelsname:** Keytruda®
- **Therapeutisches Gebiet:** nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GMBH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448)

#### Modul 1

(PDF 1,1 MB)

#### Modul 2

(PDF 734,1 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,7 MB)

#### Modul 4

(PDF 15,6 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,6 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pembrolizumab (Keytruda®)

KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/>

01.07.2019 - Seite 1 von 4



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)  
Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ist:

a) Für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $\geq 50\%$  (PD-L1-Expression):

- Pembrolizumab als Monotherapie

b) Für Patienten mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von  $< 50\%$  (PD-L1-Expression):

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel)

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Stand der Information: Dezember 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2019 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1,3 MB)

Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2019
  - Mündliche Anhörung: 05.08.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,5 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pembrolizumab - 2019-04-01-D-448*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

Verfahren vom 01.06.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.09.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.10.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.01.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.04.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.08.2019 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pembrolizumab

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.07.2019
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	12.07.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.07.2019
Celgene GmbH	22.07.2019
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	22.07.2019
Roche Pharma AG	22.07.2019
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie	22.07.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</b>						
Jakovac, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Kaskel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kießling, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wendel-Schrief, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG</b>						
Berneburg, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kölsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Schütz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ebner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.</b>						
Grohé, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Roche Pharma AG</b>						
Bleibler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	ja	ja	ja
Sommer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie</b>						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Eberhardt, Hr. PD Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Huber, Hr. Prof. Dr. Dr. (AIO)	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Celgene GmbH						
Lorenz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Glogger, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH**

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten, Kodierung B** (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) **mit Kodierung C** (2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407)

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG äußert sich in den Nutzenbewertungen, veröffentlicht am 1.7.19 [1,2] hinsichtlich der in den Dossiers zu den Indikationserweiterungen nicht-plattenepitheliales NSCLC [3,4] (Kodierung B; 2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) sowie plattenepitheliales NSCLC (Kodierung C; 2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407) verwendeten Methodik der indirekten Vergleiche so, dass die vorgelegten Auswertungen grundsätzlich für den indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) geeignet sind, und dass die vorgelegten Studien als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen werden können.</p> <p>Allerdings wurden <b>seitens IQWiG nicht alle Endpunkte abschließend bewertet</b>, weil eine <b>Unsicherheit hinsichtlich der Frage der Zensierung der Therapiewechslers beim Endpunkt Gesamtüberleben</b> besteht. Hierbei geht es um die Frage, ob Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt haben, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert worden sind oder nicht.</p> <p>Diese Unklarheit entstand durch ein redaktionelles Versehen auf den Seiten 126 (Tabelle 4-27, 3. Absatz) sowie 335 (Tabelle 4-112, 3. Absatz des jeweiligen Kastens) im Modul 4C [4]; in allen anderen relevanten Textstellen sowie Tabellen ist die Information korrekt [3,4].</p> <p>MSD bedauert dieses Versehen außerordentlich und stellt mit dieser Stellungnahme ausdrücklich klar, dass die <b>in beiden Dossiers verwendete Methodik für die Analyse des Gesamtüberlebens der vom IQWiG empfohlenen Vorgehensweise entspricht</b>, nämlich einer</p>	<p>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.</p> <p>a) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS):</u></p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Es liegt eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens vor.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p> <p>Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich ungeeigneter Auswertungen bei einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p>



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die im Verlauf der jeweiligen Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</li> <li>• Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</li> </ul> <p>Demnach ergibt sich hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität folgendes Bild:</p> <p><b>Nicht-plattenepitheliales metastasierendes NSCLC</b> [3] (Kodierung B; 2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189)</p> <p><b><i>Patienten mit nicht-plattenepitheliales metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit PD-L1 TPS &lt; 50% (auf Basis der Metaanalyse):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) KEYNOTE-189 und KEYNOTE-21G für Patienten mit PD-L1 TPS &lt; 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,55; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,38; 0,79]; p = 0,001). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie um 45 %.</li> <li>• Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE-189 und</li> </ul>	<p>b) <u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50\%</math> (TPS):</u></p> <p>Hierbei ist aufgrund des Fehlens zahlreicher Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beim indirekten Vergleich und unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen jedoch keine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>KEYNOTE-21G in der Teilpopulation mit PD-L1 TPS &lt; 50 % (inkl. Nicht-Expriemer) ein <b>Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierten Chemotherapien.</p> <p><b><i>Patienten mit nicht-plattenepitheliale metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit PD-L1 TPS ≥ 50% (auf Basis des indirekten Vergleiches / Metaanalysen):</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Metaanalyse der beiden RCT KEYNOTE-189 und KEYNOTE-21G gegenüber der Metaanalyse der beiden RCT KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,20; 0,79]; p = 0,008). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie um 60 %.</li> <li>• Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit auf Basis des indirekten Vergleichs zwischen der Metaanalyse der beiden RCT KEYNOTE-189 und KEYNOTE-21G und der Meta-analyse der RCT KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 in der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Plattenepitheliales metastasierendes NSCLC [4]</b> (Kodierung C; 2019-04-01-D- 448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407)</p> <p><b><i>Patienten mit plattenepitheliales metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und PD-L1 TPS &lt; 50%</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 zeigt für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS &lt; 50 % (inkl. Nicht-Expriemer) ein HR von 0,56 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie alleine bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit plattenepitheliales NSCLC. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (HR: 0,56; 95 % KI: [0,38; 0,82]; p = 0,003). Dies entspricht einer Verringerung des Risikos zu versterben für die Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel um 44 %.</li> <li>Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit für Patienten mit PD-L1 TPS &lt; 50 % (inkl. Nicht-Expriemer) ein <b>Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen</b> von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT platinbasierte Chemotherapie.</li> </ul> <p><b><i>Patienten mit plattenepitheliales metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom und PD-L1 TPS ≥ 50%</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Im indirekten Vergleich zeigt die Pembrolizumab Kombinationstherapie einen vergleichbaren Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben wie die zVT Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,06; 95%-KI: [0,51; 2,22]; p = 0,872).</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Gesamtschau kann für die Endpunktkategorie Mortalität eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie gezeigt werden. Für die Kategorie Mortalität ist somit für Patienten mit PD-L1 TPS <math>\geq 50\%</math> nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA [5] <b>kein Zusatznutzen</b> von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie belegt.</li> <li>• Der medizinische Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie ergibt sich durch ihren klinischen Stellenwert bei Patienten mit hohem Remissionsdruck. Unter einem erhöhten Remissionsdruck versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes oder einzelner Organfunktionen durch rasch wachsende Tumore, die klinisch ein sofortiges und intensives Ansprechen erfordern, weil sie aufgrund der Lage des Tumors und der Ausbreitung mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten und einer akuten Lebensgefährdung einhergehen können.</li> </ul> <p>Diese klinische Notwendigkeit spiegelt sich auch im Wortlaut der Fachinformation wider: „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“ [6]. Somit steht für Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und PD-L1 TPS <math>\geq</math> 50 % <b>nach patientenindividueller Abwägung gemäß Fachinformation eine relevante Therapieoption</b> in der Erstlinientherapie zur Verfügung</p>	
<p>Des Weiteren spricht das IQWiG einen möglichen Off-label Einsatz von Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 TPS <math>&lt;</math> 1% an, die innerhalb der Studien KEYNOTE-407, KEYNOTE-189, und KEYNOTE-21G vom Vergleichsarm nach Fortschreiten der Krebserkrankung in der Zweitlinie zu Pembrolizumab Monotherapie gewechselt sind. Dies könnte einen Einfluss auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben haben.</p> <p>Diese berechtigten Bedenken können auf Basis der Ergebnisse der Subgruppenanalyse, die bereits in den Dossiers vorliegt, ausgeräumt werden:</p> <p><b>MSD geht von keiner Effektmodifikation PD-L1 TPS <math>\geq</math> 1% bis <math>&lt;</math>50% vs. <math>&lt;</math>1% für den Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Auswertung) aus.</b></p> <p>Insbesondere liegt der Gesamtanteil der Patienten mit PD-L1 TPS <math>&lt;</math>1% (Nicht-Expriemierer), die im Vergleichsarm in der Zweitlinie Off-label auf eine Pembrolizumab Monotherapie wechselten, für die relevanten AMNOG Populationen jeweils unter 20%. Dies stellt sich im Einzelnen wie folgt dar:</p> <p><b>Nicht-plattenepitheliales metastasierendes NSCLC [3]</b> (Kodierung B; 2019-04-01-D- 447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189)</p> <p>Wie vom IQWiG festgestellt, liegt der Gesamtanteil der Patienten, die im Vergleichsarm in der Zweitlinie auf eine Pembrolizumab Monotherapie wechselten, für die relevante AMNOG Population der für die Metaanalyse</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>herangezogenen Studien KEYNOTE-21G plus KEYNOTE-189 bei knapp 30% (32/108 Patienten). Bei 18,5 % (20/108) der Patienten im Vergleichsarm der Metaanalysenpopulation zeigte sich keine PD-L1-Expression (TPS &lt; 1 %). Diese Patienten wurden somit in der Zweitlinie mit Pembrolizumab Monotherapie Off-label behandelt.</p> <p><b>Plattenepitheliales metastasierendes NSCLC</b> [4] (Kodierung C; 2019-04-01-D- 448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407)</p> <p>Wie vom IQWiG festgestellt liegt der Gesamtanteil der Patienten, die im Vergleichsarm in der Zweitlinie auf eine Pembrolizumab Monotherapie wechselten, für die relevante AMNOG Population in der Studie KEYNOTE-407 bei 22,9% (35/153 Patienten im Kontrollarm). Bei 9,8 % (15/153) Patienten im Vergleichsarm der KEYNOTE-407 zeigte sich keine PD-L1-Expression (TPS &lt; 1 %). Diese Patienten wurden somit in der Zweitlinie mit Pembrolizumab Monotherapie Off-label behandelt.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Aufgrund des geringen Anteils der in der Zweitlinie Off-label behandelten Patienten sind die Ergebnisse der relevanten AMNOG Population (TPC Population gemäß Prüfarztbefragung) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p> <p><b>Es liegt keine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben durch das Merkmal PD-L1-Expression (<math>\geq 1\%</math>, <math>&lt; 1\%</math>) vor.</b></p>	
<p>IQWiG [1,2,7] schließt in allen drei Dossiers [3,4,8] (Kodierungen A / 2019-04-01-D-446, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-054, B / 2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189, und C / 2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407) den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tod“ nicht ein, weil dieser Endpunkt primär auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen abziele, welche bereits eigenständige Endpunkte der Studie seien.</p> <p>Aus Sicht von MSD ist dieser Endpunkt jedoch ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit: Eine Folgetherapie geht in der Regel mit einer relevanten Verschlechterung der Prognose für den Patienten einher und ist somit höchst patientenrelevant.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten, Kodierung B** (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) **mit Kodierung C** (2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407)

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kodierung B (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) S. 8, Zeile 15 bis Zeile 21 und S. 57, Zeile 5 von unten bis Zeile 1 von unten</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG schätzt den Endpunkt Verstopfung als nicht schwerwiegendes / nicht schweres Symptom ein, und das Ausmaß des Effektes nicht mehr als geringfügig [1]. Daraus ergebe sich für die Population mit PD-L1 TPS &lt; 50% kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im direkten Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen sei damit nicht belegt. Als Begründung führt das IQWiG an, dass in dem Dossier keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vorlägen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <b>Bei Verstopfung handelt es sich um ein schwerwiegendes Symptom.</b> Es ergibt sich ein geringer Zusatznutzen für Pembrolizumab bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC PD-L1 TPS &lt; 50%.</p> <p>Begründung: Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte der Kategorien Morbidität (patientenberichtete Symptome) und Lebensqualität fokussieren allein auf das, was der Patient erlebt und fühlt. Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen gemeinsam</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.</p>



Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Patienten nach einem standardisierten Verfahren international und multizentrisch entwickelten spezifischen Fragebogen für Patienten mit Krebserkrankung, der darüber hinaus auch für Patienten mit Lungenkrebs validiert worden ist [9]. Bei der Entwicklung wurden Betroffene von Beginn an miteinbezogen. Ein Symptom, das bei diesem iterativen Prozess der Fragebogenentwicklung in der finalen Version aufgrund seiner nachgewiesenen Patientenrelevanz Berücksichtigung findet, ist daher per se als schwerwiegend anzusehen. Ist ein Symptom nicht schwerwiegend, so schafft es das Symptom auch nicht auf die Liste der für diese Erkrankung relevanten Symptome und wird nicht abgefragt. Eine weitergehende Kategorisierung des Schweregrades gemäß einer Einteilung, in der das, was der Patient erlebt und fühlt von Dritten (hier: anhand von Baselinewerten) bewertet wird, erscheint nicht sinnvoll.</p> <p>Somit besteht für Patienten mit nicht-plattenepitheliales metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit PD-L1 TPS &lt; 50% [1] auf Basis der Metaanalyse ein HR von 0,59 [0,38; 0,90], p=0,013, d.h., ein <b>geringer Zusatznutzen für das patientenberichtete Symptom Verstopfung.</b></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kodierung B (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) S. 125, Zeile 14 von unten bis Zeile 12 von unten sowie Kodierung C (2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407)</p>	<p>Anmerkung: Das IQWiG bezeichnet die differenzierte Betrachtung der Berechnung der Patientenzahlen als nachvollziehbar, sieht die Patientenzahlen jedoch als Untergrenze.  Vorgeschlagene Änderung: Der G-BA hat z. B. im Alectinib Verfahren 2018-01-01-D-328 am 21.06.2018 bestimmt, dass „für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom nur die Inzidenz ... als Grundlage für die Berechnungen herangezogen [wird], da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.“ [10] Seither haben sich keine neuen grundlegenden Erkenntnisse zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ergeben, die eine abweichende Herangehensweise begründen. Auch zur Wahrung der Verfahrensgleichheit erscheint eine Beibehaltung dieser standardisierten und bewährten, Inzidenz-basierten Berechnung der Erstlinienpatienten beim metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom seitens des G-BA im Sinne aller Beteiligten. Diese Berechnungsgrundlage wurde auch in den Tragenden Gründen des Osimertinib Verfahrens 2018-07-15-D-369 am 17.01.2019 bestätigt [11].</p>	<p>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 6 Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt: 1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei ungefähr 80,3 bis 82 %. 2. Davon befinden sich 49,2 % der Patienten im Stadium IV. 3. Eine plattenepitheliale Histologie weisen 35,9 % der NSCLC-Patienten in Stadium IIIB/IV auf. 4. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 bis 78,5 % der Fälle durchgeführt. 5a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS &lt; 50 %) beträgt 71,1 %. 5b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 %. 6. Anteil der GKV-Patienten: 85,9%.</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 97, Zeile 6 von unten bis Zeile 3 von unten		Daraus ergeben sich für:  a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von < 50 % (TPS): ca. 3800 bis 3960 Patienten  b) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS): ca. 1540 bis 1610 Patienten
Kodierung B  (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189)  Seite 99, Zeile 13 von unten bis	Anmerkung:  Bei der Überprüfung des angegebenen Studienpools identifizierte das IQWiG eine in China durchgeführte Extensionsstudie der Studie KEYNOTE-042. Wie das IQWiG anmerkt [1,2], wurde diese Studie erst nach der vom pU durchgeführten Suche in das entsprechende Register eingetragen (Eintrag der Extensionsstudie KEYNOTE-042 am 21.02.2019). Laut IQWiG gibt es keinen Hinweis darauf, dass für diese Studie bereits Ergebnisse vorliegen und schlussfolgert, dass dies für die Bewertung keine Konsequenz hat.  Vorgeschlagene Änderung:  Für diese Studie liegen bereits Ergebnisse vor [12]. Diese haben jedoch für die Bewertung keine Konsequenz.	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.  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 Begründung für die patientenindividuelle carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie durchgeführt wurde, wodurch die retrospektive Bildung der für die vorliegende

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zeile 9 von unten sowie Kodierung C (2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407) Seite 74, Zeile 12 von unten bis Zeile 8 von unten</p>	<p><b>Begründung:</b> Die in den Verfahren mit der Kodierung B (2019-04-01-D-447, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-189) sowie mit Kodierung C (2019-04-01-D-448, basierend auf der Zulassungsstudie KEYNOTE-407) eingereichten Unterlagen [3,4] sind formal vollständig, weil die Recherche innerhalb der 3 Monate vor Dossiereinreichung durchgeführt worden war. Wie seitens IQWiG festgestellt, wurde diese Studie erst nach der vom pU durchgeführten Suche in das entsprechende Register eingetragen. Mittlerweile liegt ein Studienbericht für diese Studie vor [12], welchen MSD hiermit hilfsweise nachreicht. Die darin berichteten Daten sind konsistent zu den Ergebnissen in der KEYNOTE-042. Für die in China durchgeführte Extensionsstudie war keine Prüfarztbefragung vorgesehen. Daher ist eine Auswertung, die auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar wäre, nicht möglich. Zusammenfassend bestätigt sich daher die Schlussfolgerung des IQWiG, dass dies für die Bewertung keine Konsequenz hat.</p>	<p>Nutzenbewertung relevanten TPC-Teilpopulationen nicht möglich war.</p>

## Literaturverzeichnis

- [1] Dossierbewertung A19-30 Version 1.0 Stand 27.06.2019 In: IQWiG-Berichte – Nr. 784 Pembrolizumab (nicht-plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#tab/nutzenbewertung> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [2] Dossierbewertung A19-31 Version 1.0 Stand 27.06.2019 In: IQWiG-Berichte – Nr. 786 Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#tab/nutzenbewertung> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [3] MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 29.03.2019. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#tab/dossier> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [4] MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 29.03.2019. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#tab/dossier> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. Letzte Änderung: 1. November 2018. In Kraft getreten am: 18. Januar 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO\\_2018-11-01\\_iK-2019-01-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf). [Zugriff am: 27.02.2019]
- [6] MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019.
- [7] Dossierbewertung A19-29 Version 1.0 Stand 27.06.2019 In: IQWiG-Berichte – Nr. 785 Pembrolizumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/#tab/nutzenbewertung> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [8] MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). 29.03.2019. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/451/#tab/dossier> [Zugriff am: 01.07.2019]
- [9] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76. Epub 1993/03/03.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Vom 21. Juni 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21\\_AM-RL-XII\\_Alectinib\\_D-326\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf) [Zugriff am: 22.07.2019]
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Osimertinib (neues Anwendungsgebiet:

Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) Vom 17. Januar 2019.  
[https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf) [Zugriff am: 22.07.2019]

- [12] MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 042 (P042V02chinaMK3475): A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-042, China Subjects Set). 2019.

## 5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	12.07.2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab – Keytruda® (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®).</p> <p>Pembrolizumab ist im neuen Anwendungsgebiet angezeigt in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zum Ergebnis: „Zusatznutzen nicht belegt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2019).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• EGFR-TKI-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen;</li><li>• lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet</li></ul>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Europäische Kommission, 2019b) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie</li> </ul> <p>(Europäische Kommission, 2019c) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Pembrolizumab.</p>	
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen (Europäische Kommission, 2019a).</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2019a. Pembrolizumab - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1024.htm> [Aufgerufen am 12.07.2019].
- [2] Europäische Kommission. 2019b. Giotrif - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h879.htm> [Aufgerufen am 12.07.2019].
- [3] Europäische Kommission. 2019c. Vargatef - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h954.htm> [Aufgerufen am 12.07.2019].
- [4] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2019. IQWiG-Berichte – Nr. 784 Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/> [Aufgerufen am 12.07.2019].

### 5.3 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

22.07.2019	22.07.2019
Pembrolizumab (Keytruda®)	Pembrolizumab (Keytruda®)
<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für ein neues Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda®) von MSD Sharp &amp; Dohme GmbH veröffentlicht.</p> <p>Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für (A) Patienten mit PD-L1-Expression von <math>\geq 50</math> % (Tumor Proportion Score) legt der G-BA Pembrolizumab als Monotherapie fest.</li><li>• Für (B) Patienten mit PD-L1-Expression von <math>&lt; 50</math> % (Tumor Proportion Score) legte der G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel fest.</li></ul> <p>In seiner Nutzenbewertung folgt das IQWiG dieser Aufteilung und sieht in beiden Patientengruppen den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Für die Patientengruppe (A) sieht das IQWiG Vorteile bei der Lebensqualität, bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen sowie einen Nachteil bei nicht schweren Nebenwirkungen. Ein bestehender Vorteil beim Gesamtüberleben wurde als nicht verwertbar</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingestuft, da gemäß IQWiG Unsicherheiten bezüglich der Zensierungsmethode bestanden. Deshalb sei insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen möglich.</p> <p>Für (B) stuft das Institut den vorliegenden adjustierten indirekten Vergleich als grundsätzlich geeignet ein, sieht jedoch in den Ergebnissen der jeweiligen Endpunkte keine verwertbaren Daten.</p>	
<p><b>Gesamtüberlebensvorteile sind zu berücksichtigen</b></p> <p>Das IQWiG schließt die im Dossier gezeigten Vorteile für Pembrolizumab bei der Fragestellung 1 „PD-L1-Expression &lt; 50 %“ beim Gesamtüberleben anhand der Studie KEYNOTE 407 aus, da die Methodik der Auswertung dieses Endpunkts in der relevanten Teilpopulation unklar sei.</p> <p>Für die Fragestellung 1 „PD-L1-Expression &lt; 50 %“ begründet das IQWiG seine Vorgehensweise dabei mit angeblich widersprüchlich Angaben zu den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 im (Modul 4 C zum plattenepithelialen NSCLC). Zu diesen Studien wurde an einer Stelle angegeben, dass Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert wurden. An der anderen Stelle wurde angegeben, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde.</p> <p>Das Gesamturteil des IQWiG, die Daten zum Gesamtüberleben unberücksichtigt zu lassen, ist vor dem Hintergrund der aufgeführten methodischen Restunsicherheiten unverhältnismäßig. Zum einen wurde die potenzielle Verzerrung seitens des IQWiG nicht auf seine Bedeutung für die Interpretation der Effekte geprüft. Dabei ist jedoch anzunehmen, dass Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression insg. eine schlechtere Prognose aufweisen würden. Zum anderen wäre zu</p>	<p>Der Nutzenbewertung werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Daten aus der RCT KEYNOTE 407 zugrunde gelegt.</p> <p>Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 [...] eine deutliche Verbesserung für Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber carboplatinbasierter Chemotherapie vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
berücksichtigen, dass eine Nichtberücksichtigung der gezeigten Überlebensvorteile aus Gründen einer Restunsicherheit auch vor dem Hintergrund der Effektgröße als unverhältnismäßig erscheint.	
<p><b>Positive Effekte beim Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung sind zu berücksichtigen</b></p> <p>Zu kritisieren ist, dass das IQWiG die großen Therapievorteile für den Endpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ nicht anerkannt hat.</p> <p>Für den Endpunkt „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ zeigt sich nach Angaben des Herstellers im Dossier ein sehr deutlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab. Das IQWiG berücksichtigt in seiner Bewertung den Endpunkt nicht, weil dieser im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Es zeigte sich zugleich auch, dass hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA bestehen. Eine einseitige und abschließende Festlegung der angeblich fehlenden Patientenrelevanz des Endpunktes PFS widerspricht somit den unterschiedlichen Auffassungen im G-BA.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach</p>	<p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes „Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ nicht sachgerecht.</p>	

#### 5.4 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	19. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / KEYTRUDA® im Anwendungsgebiet C: Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) IQWiG-Berichte – Nr. 786, Dossierbewertung, A19-31, Version 1.0, 27.06.2019
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) traten folgende Zulassungserweiterungen in Kraft (1):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 04.09.2018: KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.</li><li>• 11.03.2019: KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.</li></ul> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.07.2019 die Veröffentlichung der Dossierbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2, 3).</p> <p><b>Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Pembrolizumab Stellung zu nehmen. Das Produkt Nivolumab (Opdivo®) ist zur Behandlung des NSCLC zugelassen (4), daher betrifft die Zulassungserweiterung und Dossierbewertung von Pembrolizumab auch B-MS.</b></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</b></p> <p>In beiden Dossierbewertungen von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie beim NSCLC wird der Off-Label-Use von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bei fortgeschrittenem NSCLC inkonsistent zitiert (2, 3). An mehreren Stellen wird noch die alte Version des Off-Label-Use-Beschlusses mit der Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Carboplatin auf Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen dargestellt. Zudem wird an einer Stelle in der Dossierbewertung bei plattenepitheliale NSCLC behauptet, dass Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden sollten (3). Diese Darstellungen widersprechen dem aktuellen Off-Label-Use-Beschluss zu Carboplatin, der Carboplatin bei der Auswahl der Platin-Komponente (Carbo- oder Cisplatin) nicht einschränkt (5). Dieses sowie die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin wird nachfolgend erläutert.</p> <p>Der G-BA hat den Off-Label-Use von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum bei fortgeschrittenem NSCLC am 18.10.2018 aktualisiert (5). Dabei wurde die alte Einschränkung für den Einsatz von Carboplatin, nämlich nur für „Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen“ gestrichen (5, 6). Folglich hat der G-BA diesen Zusatz auch bei der ZVT entfernt (2, 3, 7). Gemäß dem aktuellen Off-Label-Use-Beschluss hat der Arzt die Auswahl bei der Platin-Komponente (Carbo- oder Cisplatin) (5). Dieses wird vom G-BA auch bei der Begründung für die ZVT in der aktuellen Nutzenbewertung nach §35a SGB V (nachfolgend: frühe Nutzenbewertung) von Osimertinib bestätigt: Carboplatin ist gemäß dem Off-Label-Use-Beschluss „verordnungsfähig, wobei sich die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) im Einzelfall am</p>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS):</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <u>oder</u> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) <u>oder</u> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren sollte“ (7). In dieser Nutzenbewertung stellt der G-BA nirgends eine Einschränkung für Carboplatin dar (7). Vielmehr ergibt sich aus dem oben Geschriebenen die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin.</p> <p>MSD zieht in seinem Dossier nur eine Teilpopulation (TPC (Survey) Population) heran, die gemäß dem alten Off-Label-Use-Beschluss adäquat wäre. Jedoch ist die Bildung dieser Teilpopulation laut dem neuen Off-Label-Use-Beschluss nicht länger nötig und die Gesamtpopulation könnte zur Ableitung eines Zusatznutzens verwendet werden. Die im Off-Label-Use-Beschluss beschriebene Auswahl der Platin-Komponente entspricht in der Praxis der ärztlichen Routine. Der Arzt behandelt immer im Sinne des Patienten und führt eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durch. Der Arzt wählt im jeweiligen Fall immer diejenige Platin-Komponente aus, die für den jeweiligen Patienten unter Berücksichtigung des Toxizitätsprofils, der Komorbiditäten und weiterer Patientencharakteristika am geeignetsten ist (8, 9). Selbst wenn in einer Studie nicht die Möglichkeit der Auswahl zwischen Cis- und Carboplatin besteht, würde der Arzt die Patienten, die er für ungeeignet für die Studienmedikation hält, auch nicht in die Studie einschließen.</p> <p>Die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin wird auch durch Folgendes untermauert:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Praxis sind die Versorgungsanteile von Carboplatin sogar höher als diejenigen von Cisplatin (9, 10).</li><li>• Vergleichbare Effekte von Cis- und Carboplatin zeigen sich sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag (8, 9, 11, 12).</li></ul>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Zugleich wird die Gleichwertigkeit von Cis- und Carboplatin im deutschen Versorgungsalltag auch von der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns (13) und den Fachgesellschaften bestätigt (siehe z.B. mündliche Anhörung zu den frühen Nutzenbewertungen von Crizotinib, Pembrolizumab und Osimertinib (14-16).</li><li>• Folgerichtig erkannte der G-BA in den frühen Nutzenbewertungen von Crizotinib und Osimertinib die in den vorgelegten Studien verabreichte Vergleichstherapie (Cis- oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed) in ihrer Gesamtheit an und bestätigte somit die Vergleichbarkeit der Effekte von Cis- und Carboplatin als Kombinationspartner für ein Drittgenerationszytostatikum (17, 18).</li></ul> <p><b>Fazit:</b> Cis- und Carboplatin sind als gleichwertig anzusehen. Artifiziiell gebildete Teilpopulationen mit einem geringeren Anteil an Patienten mit Carboplatin sind nicht nötig. Die Verwendung der Gesamtpopulation ist sachgerecht.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 2 B/C. Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete. Stand: 29.03.2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3026/2019-03-29\\_Modul2BC\\_Pembrolizumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3026/2019-03-29_Modul2BC_Pembrolizumab.pdf).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 784, Stand: 27.06.2019. Köln 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3023/2019-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab\\_D-447.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3023/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-447.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 786, Stand: 27.06.2019. Köln 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3029/2019-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pembrolizumab\\_D-448.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3029/2019-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-448.pdf).
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai 2019. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2019. Available from: <http://www.fachinfo.de>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI – Off-Label-Use Teil A Ziffer III: Carboplatin bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie, Aktualisierung; Beschluss vom 18. Oktober 2018. 2018. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3533/2018-10-18\\_AM-RL-VI\\_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3533/2018-10-18_AM-RL-VI_Carboplatin-NSCLC-Aktualisierung_BAnz.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungshäufigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am 03.10.2018. 2018. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-521/AM-RL-VI-Off-label-2018-10-03.pdf>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) vom 17. Januar 2019. 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-369\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5531/2019-01-17_AM-RL-XII_Osimertinib_D-369_TrG.pdf).
8. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, Lesniewski-Kmak K, Aerts J, Villatoro R, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. Lung Cancer. 2016;92:35-40.
9. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binnering A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung Cancer. 2017;112:216-24.
10. AIO-Studien-gGmbH. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients, CRISP. Appendix to Quartalsbericht Q1/2019, Database cut 01.04.2019. Data on file. 2019.
11. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(8):Cd009256.

12. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and Safety of First-Line Carboplatin- versus Cisplatin-based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Lung Cancer. 2019.
13. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Off-Label-Use bei Carboplatin beim fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). Stand: 6. Juni 2019. Verordnung Aktuell [Internet]. 2019. Available from: [www.kvb.de/praxis/verordnungen](http://www.kvb.de/praxis/verordnungen).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Mai 2016. 2016. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll\\_2016-05-09\\_Crizotinib\\_D205.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-209/Wortprotokoll_2016-05-09_Crizotinib_D205.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Osimertinib - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 12. September 2017. 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-286/2017-09-12\\_Wortprotokoll\\_Osimertinib\\_D-282.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-286/2017-09-12_Wortprotokoll_Osimertinib_D-282.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Pembrolizumab - Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 20. Juni 2017. 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-278/2017-06-20\\_Wortprotokoll\\_Pembrolizumab\\_D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-278/2017-06-20_Wortprotokoll_Pembrolizumab_D-274.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016. 2016. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_nAWG\\_D-205\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Osimertinib (Ablauf der Befristung) vom 19. Oktober 2017. 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19\\_AM-RL-XII\\_Osimertinib\\_D-282\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4602/2017-10-19_AM-RL-XII_Osimertinib_D-282_TrG.pdf).



## 5.5 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab / Keytruda®
Stellungnahme von	Celgene GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2019 wurde die Nutzenbewertung zum Verfahren von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) veröffentlicht.</p> <p>In der Nutzenbewertung leitet das IQWiG für die Teilpopulation Patienten mit PD-L1 TPS &lt; 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer) Hinweise auf einen Zusatznutzen in den Endpunkten Dysphagie und körperliche Funktion sowie einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) für die Kombination aus Pembrolizumab und Carboplatin mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ab. Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen leitet das IQWiG einen höheren Schaden für die Kombination mit Pembrolizumab ab. In allen weiteren Kategorien kann gemäß IQWiG kein Zusatznutzen / höherer Schaden belegt werden.</p> <p>In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen für diese Teilpopulation abgeleitet, da gemäß IQWiG keine verwertbaren Daten zum Gesamtüberleben vorliegen. Der pharmazeutische Hersteller stellt jedoch in Modul 4 Auswertungen zum Gesamtüberleben dar, die einen signifikanten Vorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zeigen. Im Dossier wird die Hauptanalyse für die ITT-Population zum Gesamtüberleben dargestellt, die Patienten zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts zensiert. Dabei ergibt sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer HR von 0,56 (95 %-KI [0,38; 0,82]; <math>p = 0,003</math>). Des Weiteren bestätigen die durchgeführten Sensitivitätsanalysen, die das Cross-over aus dem</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:</p> <p>a) Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS2):</p> <p>Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Beim Endpunkt Gesamtüberleben liegt auf Grundlage der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 somit eine deutliche Verbesserung für Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber carboplatinbasierter Chemotherapie vor.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichsarm auf eine Pembrolizumab Monotherapie berücksichtigen, den Vorteil im Gesamtüberleben.</p> <p>Daher bleibt unklar, welche Unstimmigkeiten bzgl. der Zensierung und der Sensitivitätsanalysen dazu führen, dass die Ergebnisse des Gesamtüberlebens einerseits nicht verwertbar seien und andererseits nicht zu einer positiven Gesamtschau und Ableitung eines Zusatznutzens verwendet werden können.</p> <p>Aus diesem Grund sollen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im vorliegenden Verfahren berücksichtigt werden.</p>	

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Datum	<< TT.Monat.JJJJ >>
Stellungnahme zu	Pembrolizumab - 2019-04-01-D-448
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Keynote-407 handelt es sich um eine sehr bedeutsame Studie, die den Standard der Erstlinientherapie beim plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV nachhaltig verändert und neu definiert hat. Durch die Addition des PD-1 Antikörpers Pembrolizumab zu einer Platin-haltigen Chemotherapie konnten alle relevanten Endpunkte (Gesamtüberleben, Progressions-freies Überleben, Ansprechrates) deutlich im Vergleich zu einer alleinigen Chemotherapie gebessert werden. Besonders bemerkenswert ist, dass die Verbesserung des Gesamtüberlebens in allen PD-L1 Expressionsgruppen erreicht werden konnte. Damit ist auch bei PD-L1 negativen NSCLC Tumoren (squamos) die Kombination Platin/Paclitaxel (oder nab-Paclitaxel)/Pembrolizumab ein neuer Standard.</p> <p>Die Verträglichkeit der Kombination Platin/Paclitaxel/Pembrolizumab ist im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie gut und zeigt keine neuen Nebenwirkungsprofile auf.</p> <p>In der Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> liegen keine vergleichenden Daten zu einer Pembrolizumab Monotherapie vor. Letztere hat zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu einer Platin-haltigen Chemotherapie geführt (BAnz AT 17.08.2017 B3).</p> <p>Die Frage, ob bei der Berechnung des Gesamtüberlebens Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zensiert wurden, ist zu klären. In allen Publikationen wird hierüber keine derartige Aussage gemacht. Nach</p>	<p>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.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von <math>&lt; 50\%</math> (TPS), liegen aus der Studie KEXNOTE 407 Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Pembrolizumab führt in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Carboplatin und (nab-) Paclitaxel zu einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens.</p> <p>Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hierbei zeigt sich ein positiver Effekt in der Symptomatik aufgrund der Verringerung des Symptoms Dysphagie.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein vorteilhafter Effekt für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel in der Funktionsskala der körperlichen Funktion.</p> <p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor.</p>

Stellungnehmer: DGP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rücksprache mit dem pU handelt es sich im Dossier um eine fälschliche Angabe.	Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.
Zusammenfassend kann aus klinischer Sicht eine deutliche Verbesserung von Ansprechen, Progressions-freiem Überleben und Gesamtüberleben ohne relevante Erhöhung der Toxizität festgestellt werden.	In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA maßgeblich basierend auf dem Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel gegenüber Carboplatin und (nab-) Paclitaxel fest.

## Literaturverzeichnis

### [Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer.](#)

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csősz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; **KEYNOTE-407** Investigators.

N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051

## 5.7 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22.Juli 2019
Stellungnahme zu	<p>Pembrolizumab (Keytruda®) Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448</p> <p>in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel</p> <p>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</p> <p><i>Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen NSCLC</i></p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf beide Wirkstoffe.</p>
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2019 wurde die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: plattenepitheliales nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) veröffentlicht (1).</p> <p>Die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche) vermarktet die Wirkstoffe (Markenname) Atezolizumab (Tecentriq®), Bevacizumab (Avastin®), Erlotinib (Tarceva®) sowie Alectinib (Alecensa®) zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen NSCLC in Deutschland und nimmt folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (NSCLC) (2–5).</p>	



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 21	<p><i>Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Dabei ist die Anwendung gemäß der AM-RL für solche Patientinnen und Patienten geeignet, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) orientieren (6). Patientinnen und Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden.“</i></p> <p><i>„In der Studie KEYNOTE 407 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung mit Carboplatin den Kriterien der AM-RL entsprach, in einer retrospektiven Befragung (vom pU als Treatment of Physician’s Choice [TPC]-Befragung bezeichnet). Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich, eine Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese wird nachfolgend als</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>TPC-Population bezeichnet (vom pU als TPC Survey Population bezeichnet).“</i></p> <p>Aus Sicht von Roche sind die Ausführungen zur zVT sowie die Ausführungen aus der Dossierbewertung des IQWiG widersprüchlich. Die Formulierung zur zVT entsprechen dem aktuellen Wortlaut der AM-RL (7). Das IQWiG nennt in der Dossierbewertung jedoch beispielhaft spezifische für Cisplatin typische Toxizitäten entsprechend der nicht mehr gültigen AM-RL (8).</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass der pU in seiner Studie KEYNOTE 407 die Therapieentscheidung für Carboplatin nicht nach den in der AM-RL genannten Kriterien durchgeführt hat (1). Entsprechend der gültigen Fassung der AM-RL muss nicht explizit aufgeführt werden, dass Studienärzte ihre Entscheidung für Carbo- oder Cisplatin an den bestehenden Komorbiditäten der Patienten dokumentieren müssen (7).</p> <p>In den Formulierungen des IQWiG kommt klar zum Ausdruck, dass das Institut die Patientenpopulation auf Basis der offensichtlich sachlich nicht korrekt zugeordneten veralteten und nicht mehr gültigen AM-RL als eingeschränkt betrachtet (8): „Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie.“</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Dossierbewertung auf Basis des aktuellen Wortlautes der AM-RL erfolgt nicht (7): „Patientinnen und 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) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.“</p> <p>Hinzu kommt, dass zeitgleich zur vorliegenden Dossierbewertung eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab (<u>A19-30</u>) in einem ähnlichen Indikationsgebiet (nicht-plattenepitheliales NSCLC) mit der gleichen zVT Vorgabe veröffentlicht wurde (9). Hierbei ist der Wortlaut der AM-RL jedoch wie folgt formuliert worden:</p> <p><i>„Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (10)“.</i></p> <p>In dem parallelen Verfahren wurde somit der Wortlaut aus der ungültigen AM-RL „nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie“ zitiert (8).</p> <p>Die zVT-Formulierung zwischen den beiden Nutzenbewertungen zum <u>nicht-plattenepithelialen</u> (9) bzw. dem <u>plattenepithelialen</u> NSCLC (1) sind dementsprechend nicht gleichlautend, obgleich die aktuelle aber auch die ungültige Version der AM-RL zur Off-Label-Verordnung von Carboplatin sich im Hinblick auf die histologische Differenzierung nicht unterscheiden sollte. Insbesondere aufgrund der zeitgleichen Veröffentlichungen der Nutzenbewertungen in Anwendungsgebieten, für die eine identische zVT-Vorgabe gelten sollte, ist die beschriebene, inkonsequente Vorgehensweise nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der G-BA formuliert in seinen Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie: <i>Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus <u>den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin</u> ergeben und die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien <u>vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat</u>, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen (11).</i></p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Roche hat die geltende AM-RL zu Carboplatin jedoch eindeutig die Verwendbarkeit der Carboplatin-basierten Chemotherapieregime herausgestellt, so dass die Behandlung von Patienten mit Cisplatin bzw. Carboplatin sich nicht in Bezug auf die Effektivität unterscheidet (7). Es verbleiben Unterschiede in den Toxizitätsprofilen der beiden Platinderivate (12).</p> <p>Folglich sollte in diesem Kontext berücksichtigt werden, dass die ärztliche Entscheidung zum Einschluss eines Patienten in ein Studienprojekt den Arzt durch einen Abwägungs- und Entscheidungs-Prozess führt. Somit stellt der Einschluss eines Patienten in ein Studienprojekt eine bedachte Arztentscheidung für ein bestimmtes therapeutisches Vorgehen dar, ist immer patientenindividuell und entspricht somit dem Versorgungsalltag.</p> <p>Auch die durch Ethikkommissionen angestellten Überlegungen zu vorgelegten Studiendesigns bestätigen aus ethischer Sicht nachvollziehbare Therapieoptionen bzw. mögliche ärztliche Therapieentscheidungen im Rahmen einer klinischen Studie.</p> <p>Aus Sicht von Roche sollte die Berücksichtigung der (nicht mehr gültigen) AM-RL (8) nicht in einer post-hoc-Analyse mit Reduktion der Patientenzahl um 15–33 % resultieren. Dies entspricht nicht der Methodik klar definierter und präspezifizierter Studiendesigns und erschwert die Interpretation, da wesentliche Vorteile einer Randomisierung hierdurch nicht mehr gewährleistet sind.</p>	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei grundsätzlicher Eignung eines Therapieregimes für ein bestimmtes Patientenkollektiv (siehe zVT) – darf eine nachträgliche Infragestellung der ärztlichen Therapieentscheidung kein Diskussionspunkt sein – und entspricht auch nicht dem üblichen klinischen Vorgehen oder gar dem Versorgungsalltag. Ein solches Vorgehen steht auch im Widerspruch zum Methodenpapier des IQWiG (allgemeine Methoden 4.2 Kap 1.2.5), welches Studien wünscht, die <u>Alltagsnähe</u> und <u>Ergebnissicherheit</u> vereinigen (13). Im deutschen Versorgungsalltag werden gemäß einer aktuellen prospektiven Beobachtungsstudie mehr als die Hälfte der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer Carboplatin-basierter Chemotherapie behandelt, während der Patientenanteil mit Cisplatin-basierter Chemotherapie bei etwas über 20 % liegt (14).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Roche ist der Auffassung, dass die aktuelle AM-RL keine Dokumentationspflicht seitens des Prüfarztes zum Hintergrund der Entscheidung bezüglich der genannten Kriterien Toxizität und Komorbidität verlangt (7). Insbesondere wegen der vergleichbaren Wirksamkeit rechtfertigt die AM-RL nicht die Bildung von Subpopulationen nach Wahl der Platinkomponente. In der Studie KEYNOTE 407 traf der Prüfarzt zu Studienbeginn auf patientenindividueller Basis bewusst die Entscheidung für den Studieneinschluss und somit für eine Therapie mit Carboplatin. Für die Nutzenbewertung sollte die gesamte Studienpopulation</p>	



Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	betrachtet werden, um die Vorteile der Randomisierung (verzerrungsfreie Schätzung des Behandlungsunterschieds) aufrechtzuerhalten.	

## Referenzen

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-31 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Tarceva® 2018.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Avastin® 2019.
4. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 2019.
5. Roche Pharma AG. Fachinformation Alecensa® 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 26.03.2019. [aufgerufen 22.07.2019].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 18.06.2019. [aufgerufen 05.07.2019].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 03.10.2018. [aufgerufen 18.07.2019].
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A19-30 - Pembrolizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): letzte Änderung in Kraft getreten am: 05.01.2019. [aufgerufen 17.07.2019].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung. [aufgerufen 17.07.2019].
12. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyl S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and Safety of First-Line Carboplatin- versus Cisplatin-based Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. Lung Cancer 2019.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017; 2017.
14. Roche Pharma AG. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients: AIO-TRK-0315; 2018; 30.06.2018.

## 5.8 Stellungnahme der DGHO, AIO

Datum	22. Juli 2019
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (NSCLC, Plattenepithelkarzinom)
Stellungnahme von	<i>DGHO, AIO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), hier bei plattenepithelialer Histologie. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th colspan="2">ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 TPS ≥50%</td> <td colspan="2">Pembrolizumab Monotherapie</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS &lt;50%</td> <td colspan="2">Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>						Subgruppen	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	PD-L1 TPS ≥50%	Pembrolizumab Monotherapie		nicht belegt	-	nicht belegt	-	PD-L1 TPS <50%	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel		erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
Subgruppen	G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																											
	ZVT		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																										
PD-L1 TPS ≥50%	Pembrolizumab Monotherapie		nicht belegt	-	nicht belegt	-																										
PD-L1 TPS <50%	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel		erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit NSCLC und plattenepithelialer Histologie liegen nur wenige Daten für die Subgruppenbildung auf Basis der PD-L1-Expression mit einer Grenze bei 50% vor. Die Begrenzung der ZVT auf eine Pembrolizumab-Monotherapie bei einem TPS <math>\geq 50\%</math> basiert auf geringer Evidenz.</li> <li>• Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 407, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie plus Paclitaxel/nabPaclitaxel versus der alleinigen Zytostatikatherapie.</li> <li>• Die Kombinationstherapie führt zu einer Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, sowie zur Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion.</li> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in den beiden Studienarmen gleich hoch, die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche ist höher im Pembrolizumab-Arm.</li> <li>• Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist der indirekte Vergleich der Überlebenszeiten bei Patienten mit einem TPS <math>\geq 50\%</math> methodisch aufgrund der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den einzelnen Studien sehr kritisch zu bewerten.</li> <li>• Darüberhinaus fehlt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die umfassende Darstellung und Analyse des koprimären Studienendpunktes progressionsfreies Überleben.</li> <li>• Den Methodikern des IQWiG ist eine Diskrepanz bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben aufgefallen. Entsprechend ist die Analyse der Gesamtüberlebenszeit in dem Bericht unvollständig, der Vorschlag des IQWiG zum Zusatznutzen vorläufig.</li> </ul> <p>Die Kombination von Pembrolizumab mit platinhaltiger Chemotherapie ist ein neuer Standard in der Erstlinie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie.</p>	<p>Zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50\%</math> empfehlen aktuelle Leitlinien eine Pembrolizumab-Monotherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.</p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer zum Nachweis eines Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 407 (Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel vs. Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) und der randomisierten, offenen, kontrollierten Studie KEYNOTE 042 (Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie) über den Brückenkomparator der carboplatinbasierten Chemotherapie vor.</p> <p>Hierbei ist aufgrund des Fehlens zahlreicher Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beim indirekten Vergleich und unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit aufweisen jedoch keine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1]. Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik [2]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK<sup>1</sup>-, ROS1<sup>1</sup>-, EGFR<sup>1</sup>- Mutationen/Translokationen</b></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD     Start[keine aktivierenden ALK1-, ROS1-, EGFR1-Mutationen/Translokationen] --&gt; PD_L1_TPS[PD-L1 TPS1]     PD_L1_TPS --&gt; TPS50[≥50%]     PD_L1_TPS --&gt; TPS50_["unabhängig vom PD-L1 Status"]          TPS50 -- oder --&gt; Pembro_Mono[Pembrolizumab Monotherapie2]     TPS50 -- oder --&gt; Immuno_Chem[Immuncheck-point-Inhibitor + Chemotherapie2,3]          Pembro_Mono --&gt; PD5[PD5]     Immuno_Chem --&gt; PD5          PD5 --&gt; NPLC[Nicht-Plattenepithelkarzinom]     PD5 --&gt; PLK[Plattenepithelkarzinom]          NPLC --&gt; Chem_Pem[platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed2 ± Bevacizumab]     PLK --&gt; Chem_Komb[platinhaltige Kombinationschemotherapie4]          Chem_Pem --&gt; PD6[PD6]     Chem_Komb --&gt; PD6          TPS50_ --&gt; NPLC2[Nicht-Plattenepithelkarzinom]     TPS50_ --&gt; PLK2[Plattenepithelkarzinom]          NPLC2 --&gt; Chem_Pem2[Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie / Pemetrexed2,4]     PLK2 --&gt; Chem_Komb2[Pembrolizumab + platinhaltige Kombinationschemotherapie2,5]          Chem_Pem2 -- oder --&gt; Chem_Pem3[Paclitaxel, Carboplatin, Bevacizumab, Atezolizumab4]     Chem_Komb2 -- oder --&gt; Chem_Pem3          Chem_Pem3 --&gt; PD6          Chem_Pem3 --&gt; Doc_Nint[Docetaxel ± Nintedanib7]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; Doc_Ram[Docetaxel ± Ramucirumab]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; Zytost[andere Zytostatika8]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; Afatinib[Afatinib8]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; Erlotinib[Erlotinib]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; PD_L1_PD1[PD-L1/PD1 Inhibitor9]     Chem_Pem3 -- oder --&gt; BSC[Best Supportive Care]          Doc_Nint --&gt; PD6     Doc_Ram --&gt; PD6     Zytost --&gt; PD6     Afatinib --&gt; PD6     Erlotinib --&gt; PD6     PD_L1_PD1 --&gt; PD6     BSC --&gt; PD6     </pre>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
<p>Legende: ; <sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); <sup>2</sup> wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch <a href="#">Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung</a>; <sup>3</sup> Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; <sup>4</sup> Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; <sup>5</sup> Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; <sup>6</sup> CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; <sup>7</sup> Nintedanib nur bei Adenokarzinom; <sup>8</sup> Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; <sup>9</sup> Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; <sup>10</sup> PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab; der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumortherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika kann diese Ergebnisse weiter verbessern, siehe Tabelle 2.</p> <p><b>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Plattenepithelkarzinom</b></p>							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Reck, 2016, 2019 [3, 4]	NSCLC TPS ≥50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 <sup>6</sup>	6,0 vs 10,3 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Paz-Ares, 2018 [5], Dossier	NSCLC, plattenepithelial, alle	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel +	559	38,4 vs 57,9 <sup>6</sup>	4,8 vs 6,4 0,56 <sup>7</sup> p < 0,001	11,3 vs 15,9 0,64 p < 0,001



Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
			Pembrolizumab					
	TPS ≥50%	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel + Pembrolizumab	108			8,6 vs 12,9 0,64 p = 0,141	
	TPS <50%	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel	Carboplatin + Paclitaxel/ nabPaclitaxel + Pembrolizumab	310			11,1 vs 14,4 0,56 p = 0,003	

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n.s. – nicht signifikant;

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Hodgkin Lymphom zugelassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist teilweise nachvollziehbar. Problematisch ist die Subgruppenbildung.</p> <p>Sie basiert auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE-024 und dem Verfahren der frühen Nutzenbewertung zur Monotherapie mit Pembrolizumab. In dieser Studie hatten Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression (TPS <math>\geq 50\%</math>) eine signifikant verlängerte Überlebenszeit gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. In der Studie KEYNOTE-024 fehlte ein Vergleichsarm mit Pembrolizumab + platinhaltige Chemotherapie.</p> <p>Ebenfalls waren in der Studie KEYNOTE-024 nur 56 Patienten mit plattenepithelialer Histologie eingeschlossen, davon 29 Patienten im Pembrolizumab-Arm. Der Unterschied in der Überlebenszeit zugunsten der Pembrolizumab-Monotherapie war statistisch nicht signifikant (HR 0,73; KI 0,38-1,39). Die Ergebnisse der Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit plattenepithelialer Histologie wurden bisher nicht in einer zweiten Studie bestätigt.</p>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS):</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel bestimmt.</p> <p><u>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von <math>\geq 50</math> % (TPS):</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Pembrolizumab als Monotherapie bestimmt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wenn die Subgruppenbildung mit einer Grenzziehung bei 50% bestehen bleibt, ist eine angemessene ZVT für Patienten mit NSCLC und plattenepithelialer Histologie</p> <p>TPS <math>\geq</math>50% Pembrolizumab Monotherapie <u>oder</u> platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</p> <p>TPS &lt;50% platinhaltige Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</p> <p>Die Daten der aktuell publizierten Studie KEYNOTE 042 zum Vergleich der Pembrolizumab-Monotherapie gegenüber platinhaltiger Chemotherapie bei Patienten mit einem TPS <math>\geq</math>1% bestätigen die Wirksamkeit der reinen Immuntherapie, liefern aber keine zusätzlichen Daten zur Subgruppenbildung bei TPS <math>\geq</math>50% [6].</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE 407. KEYNOTE 407 ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab plus Carboplatin plus Paclitaxel / nabPaclitaxel versus plus Carboplatin plus Paclitaxel / nabPaclitaxel bei Patienten im guten Allgemeinzustand, d. h. ECOG <math>\leq</math>1. Die Zentren konnten zwischen den Paclitaxel-Präparaten wählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatin + Paclitaxel 60%</li> <li>- Carboplatin + nabPaclitaxel 40%</li> </ul> <p>Der Vergleichsarm ist akzeptabel. Für die Auswahl von Cis- versus Carboplatin spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle, insbesondere das Risikoprofil, unter einer Cisplatin-haltigen Therapie eine relevante Komplikation zu entwickeln. Dies hat in vielen Ländern, auch in Deutschland, dazu geführt, dass Carboplatin als akzeptierter Standard in der Erstlinientherapie des NSCLC in Kombination mit einem Drittgenerations-Zytostatikum akzeptiert wird. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass bis zu 70% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt. Primäre Endpunkte waren progressionsfreies und Gesamtüberleben. Ein Therapiewechsel auf eine Pembrolizumab-Monotherapie war möglich. Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b> <b>4. 3. 1. Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC und war einer der primären Studienendpunkte. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Pembrolizumab signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,64 verlängert. In der relativ kleinen Subgruppe der Patienten mit einem TPS <math>\geq 50\%</math> war der Unterschied numerisch vergleichbar, aber statistisch nicht signifikant.</p> <p>Ein Therapiewechsel bei Progress oder Unverträglichkeit war erlaubt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts waren 22,9% der Patienten aus dem Kontrollarm zu einer Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt. Dadurch kann der Effekt von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie unterschätzt werden.</p>	<p>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS):</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen, wobei die Gesamtüberlebensdauer im Interventionsarm im Median um 3,3 Monate verlängert ist. Es liegt eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der primären Studienendpunkte. Eine Analyse dieses patientenrelevanten Endpunktes fehlt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (?).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie von <b>4,8</b> Monaten auf <b>6,4</b> Monate verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Pembrolizumab von <b>38,4</b> auf <b>57,9%</b> gesteigert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten Pembrolizumab-Arms bei der Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion.</p>	<p>Vorteile von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel können außerdem hinsichtlich der Morbidität durch eine Verringerung des Symptoms Dysphagie und bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch einen vorteilhaften Effekt bezüglich der körperlichen Funktion festgestellt werden.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt <b>69,8%</b> im Pembrolizumab-Arm vs. <b>68,2%</b> im Kontrollarm gleich häufig auf. Die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle war mit <b>8,3%</b> im Pembrolizumab-Arm vs. <b>6,4%</b> im Kontrollarm numerisch höher, aber nicht statistisch signifikant. Nebenwirkungen, die unter Pembrolizumab häufiger als im Kontrollarm auftraten, waren Pneumonitis und Autoimmunhepatitis.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und für das spezifische unerwünschte Ereignis der immunvermittelten SUE keine verwertbaren Aussagen vor. Daneben zeigt sich für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel eine Reduktion von schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und im Bereich der spezifischen UE eine Zunahme immunvermittelter UE.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist medizinisch schwer nachvollziehbar. Er hinterfragt weder die Subgruppenbildung noch die ZVT. Auch das Fehlen von Daten zu dem koprimären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFÜ/PFS) im Dossier des pU wird nicht kritisch thematisiert.</p> <p>Den Methodikern ist eine Diskrepanz bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Bezug auf die Zensierung von Patienten mit Therapiewechsel vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie aufgefallen. Diese Diskrepanz scheint im Vorfeld der Erstellung des Berichtes nicht klärbar</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewesen zu sein. Es fehlt jedenfalls ein Hinweis im Bericht, in welchem Umfang eine Klärung z.B. mit dem pU versucht wurde. Das ist potenziell versorgungsrelevant, nachdem der Bericht (wie üblich) bereits auf der Internetseite des IQWiG publiziert wurde. Entsprechend ist die Analyse zur Gesamtüberlebenszeit und der darauf basierende Vorschlag zum Zusatznutzen als vorläufig zu werten.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist ein deutlicher Fortschritt. Bisher eingesetzte, wirksame Medikamente waren vor allem Zytostatika. Nachdem für Pemetrexed bei Patienten mit Adenokarzinom (Nicht-Plattenepithelkarzinom) eine geringe, aber statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen wurde, wird die Kombinationstherapie beim NSCLC nach der Histologie differenziert. Die histologisch differenzierende Chemotherapie hat Einfluss auf die Durchführung der Zulassungsstudien.</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC und plattenepithelialer Histologie besteht der zytostatische Standard aus einer platinhaltigen Chemotherapie</p>	<p>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von &lt; 50 % (TPS):</p> <p>Insbesondere aufgrund der Unsicherheiten hinsichtlich ungeeigneter Auswertungen bei einigen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind die Daten jedoch limitiert. Im Ergebnis kann daher bezüglich der Aussagesicherheit nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Erwachsene Patienten mit Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):</p> <p>Hierbei ist aufgrund des Fehlens zahlreicher Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten beim indirekten Vergleich und unter Berücksichtigung des Umstands, dass Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen per se eine geringe Ergebnissicherheit</p>



Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und einem sog. Drittgenerationszytostatikum. Dies wurde in der Studie KEYNOTE 407 mit Carboplatin und Paclitaxel bzw. nabPaclitaxel umgesetzt.</p> <p>Kritisch im bisherigen Verfahren zur Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und plattenepithelialer Histologie sind:</p> <p><u>Subgruppenbildung und ZVT</u></p> <p>Auf der Basis der Standard-verändernden Studie KEYNOTE 024 bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS <math>\geq 50\%</math>) hat der G-BA erneut eine Subgruppenbildung festgelegt, hier nach TPS. Diese Subgruppenbildung ist in dieser Indikation schwierig und entspricht nicht unserem aktuellen Therapiealgorithmus. Die Subgruppenbildung berücksichtigt nicht</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die fehlende Evidenz zur Grenzziehung des TPS bei exakt 50%</li> <li>- die Inkonsistenz der Daten zur Relevanz der PD-L1-Expression</li> </ul>	<p>aufweisen jedoch keine abschließende Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab ist damit nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- den fehlenden Nachweis eines Überlebensvorteils der Pembrolizumab-Monotherapie in der Gruppe der Patienten mit plattenepithelialer Histologie und TPS <math>\geq 50\%</math></p> <p><u>Auswertung der primären Endpunkte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Der indirekte Vergleich bei Patienten mit einem TPS <math>\geq 50\%</math> im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist methodisch aufgrund der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den einzelnen Studien sehr kritisch zu bewerten.</p> <p>Im Dossier des pU fehlt eine umfassende Darstellung und Auswertung des koprimären Endpunktes progressionsfreies Überleben, ebenso fehlt eine Darstellung der Ansprechrate.</p> <p>Im Bericht des IQWiG fehlt eine abschließende Bewertung der Gesamtüberlebenszeit aufgrund einer Diskrepanz in der Operationalisierung von Daten im Dossier des pU.</p> <p>Diese Punkte müssen geklärt werden, um eine vollständige Datentransparenz im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erlangen. Wir stützen uns bei unserer Datenanalyse im Wesentlichen auf die publizierten Ergebnisse.</p> <p>Die Kombination von Pembrolizumab mit platinhaltiger Chemotherapie in der Erstlinie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit plattenepithelialer Histologie führt zu einer deutlichen Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit. Die Pembrolizumab-assoziierten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicent D et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. New Engl J Med 379:2040-2051, 2018. DOI : [10.1056/NEJMoa1810865](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865)
6. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 393:1819-1830, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Pembrolizumab D-447 und D-448**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. August 2019  
von 11.00 Uhr bis 11.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Berneburg  
Herr Dr. Kölsch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Ebner  
Herr Dr. Schütz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger  
Frau Dr. Lorenz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Jakovac  
Herr Dr. Kaskel  
Herr Dr. Kiessling  
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bleibler  
Frau Dr. Sommer

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Huber  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé  
Frau Dr. Gütz

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie zur zweiten Anhörung heute Morgen – wiederum Pembrolizumab, aber diesmal für den Bereich Lunge – herzlich begrüßen. Wir haben heute Morgen die Besonderheit, dass es sich hierbei eigentlich um zwei Anhörungen handelt, die wir wegen der thematischen Nähe zusammengezogen haben. Wir müssen sehen, wie wir das einigermaßen auseinanderhalten. Es geht zum einen um Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms und zum anderen um Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung des metastasierten plattenepithelialen Lungenkarzinoms. Zu dem „Nicht-Epi“ haben MSD Sharp & Dohme als pU, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, also die DGHO, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, also die AIO Stellung genommen, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, also die DGP, dann Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Bei dem Pembrolizumab „Platte“ ist dann noch ergänzend eine Stellungnahme von Celgene eingegangen, sodass wir dann für beide alle Stellungnehmer zusammen haben.

Ich muss zunächst einmal wie gewohnt die Anwesenheit feststellen. Das ist heute eine große Anzahl von Teilnehmern. Für den pU sind es Herr Jakovac, Herr Dr. Kaskel, Herr Dr. Kiessling und Frau Dr. Wendel-Schrief, für die AIO ist es Herr Dr. Eberhardt, für die DGHO sind es Herr Professor Huber und Herr Professor Wörmann und für die DGP Herr Professor Grohé; Frau Gütz von der DGP ist entschuldigt. Dann haben wir von Boehringer Frau Dr. Berneburg und Herrn Dr. Kölsch, von Bristol-Myers Squibb Herrn Ebner und Herrn Dr. Schütz, von Celgene Frau Glogger und Frau Dr. Lorenz, außerdem von Roche Herrn Dr. Bleibler und Frau Dr. Sommer und schließlich vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, dem vfa, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. – Ich darf fragen: Habe ich irgendjemanden nicht genannt? – Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, wir haben es hier, wie gesagt, mit zwei Anhörungen zu tun. Beide Anhörungen haben gemeinsam, dass es hinsichtlich der Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben Unklarheiten bei den Angaben zur Zensierung der Therapiewechsler gibt, und darüber wie über mögliche Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben wir natürlich zu sprechen. Das ist der eine Punkt.

Ich habe aber, bezogen auf beide Anhörungen, eine ähnliche Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert der Kombination Pembrolizumab zu carboplatinbasierter Therapie – das bezieht sich jetzt auf „Epi“ – gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, insbesondere im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie? Die entsprechende Frage äußere ich auch bei „Nicht-Platte“: Wie schätzen Sie den Stellenwert der Kombination von Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des mutationsnegativen nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, wiederum natürlich insbesondere im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie? Das sind meine Fragen an Sie.

Wir kommen jetzt zur Stellungnahme des pU. Ich habe die ganz herzliche Bitte an Sie, da wir hier ein Wortprotokoll führen, dass Sie bitte immer Ihren Namen und sozusagen Ihr

Herkommen benennen, also das Unternehmen oder die Organisation, die Sie vertreten. Dann habe ich ein zweites Anliegen: Dieser Raum zeichnet sich durch eine besonders schlechte Akustik aus. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, dass Sie immer möglichst nahe ans Mikrofon herangehen; denn sonst ist die Konzentrationsnotwendigkeit besonders groß, hier hinten überhaupt etwas zu hören. – Wer macht das von Ihnen, wer von Ihnen fängt an? – Bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich jedoch gleich in die Inhalte einsteige, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen. Ganz links von mir sitzt Michael Jakovac, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir mein Kollege Peter Kaskel, der den Bereich Market Access für das Lungenkarzinom leitet, und rechts von mir mein Kollege Stephan Kiessling, der bei MSD den Bereich Medizin für das Lungenkarzinom verantwortet. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite den Bereich Market Access bei MSD.

In der Therapie des metastasierenden, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in der ersten Linie besteht auch weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Behandlungsmethoden. Besonders gilt das natürlich für Patienten mit Biomarkerstatus PD-L1 < 50 Prozent, die auch heutzutage fast ausschließlich mit belastenden Chemotherapien behandelt werden. Die Patienten mit einem PD-L1-Status über 50 Prozent profitieren auch jetzt schon von einer Pembrolizumab-Monotherapie, aber es gibt auch hier noch genügend Patienten, die mit einer Kombinationstherapie besser behandelt werden könnten.

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ist in unserem Dossier bei den Patientengruppen über 50 Prozent ein Übertragungsfehler aufgetreten. Daher kann ich verstehen, dass hier bei der IQWiG-Bewertung Unsicherheiten aufgetreten sind und unsere Ableitungen schwer nachvollziehbar waren. Daher wurde vom IQWiG keine Gesamtabwägung zu den therapeutischen Effekten getroffen, trotz der adäquaten Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie in direkten und indirekten Vergleichen. Wir bedauern dies sehr und haben es mit der Stellungnahme richtiggestellt.

Deshalb möchte ich die im Dossier dargestellten Ergebnisse noch einmal kurz zusammenfassen. Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die jeweilige medizinische Rationale für den Einsatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Prüfarztbefragung vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse sind damit also auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Erstens. Bei metastasierendem nicht-plattenepithelalem NSCLC sehen wir sowohl für Patienten mit einem Status unter 50 Prozent, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platinchemotherapie behandelt wurden, als auch für Patienten mit  $\geq 50$  Prozent einen statistisch signifikanten Effekt beim Gesamtüberleben. Bei der ersten Patientengruppe sehen wir eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 45 Prozent, bei der zweiten eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 60 Prozent.

Zweitens. Beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC sehen wir für Patienten unter 50 Prozent, die in Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel



oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 44 Prozent im Vergleich zu einer rein platinbasierten Chemotherapie. Bei Patienten  $\geq$  50 Prozent, bei denen Pembrolizumab-Monotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, zeigt sich im indirekten Vergleich ein vergleichbarer Effekt.

Pembrolizumab in der jeweiligen Kombination führt also in drei der vier eben genannten Patientengruppen zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patienten. Auf die Effekte hinsichtlich der weiteren patientenrelevanten Endpunktkategorien kommen wir sicherlich gleich noch in der Diskussion zu sprechen.

In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab in Kombinationstherapie durch diese nachhaltigen und bislang nicht erreichten Vorteile für Patienten mit metastasierendem platten- und nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in drei der vier genannten Gruppen einen Hinweis bzw. einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns nun gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer macht den Aufschlag? – Dann möchte ich gerne für die Kliniker meine Frage für beide Therapien wiederholen: Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert der Kombination von Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des mutationsnegativen nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, insbesondere im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie, und zwar in beiden, auch bei „Epi“. – Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Diskussion über den Wert von Pembrolizumab ist nicht neu. Wir haben sie zuletzt intensiv geführt bei Pembrolizumab mit dieser Grenze bei 50 Prozent und haben damals auch diskutiert, wie valide diese Grenze bei 50 Prozent ist. Aber sie ist erst einmal eingezogen. Wir haben damals schon angemerkt, dass wir uns eigentlich eine dreiarmlige Studie gewünscht hätten: Pembrolizumab gegen Chemotherapie, aber auch Pembrolizumab plus Chemotherapie, weil das der bisherige Standard ist. Dann ist aber Pembrolizumab eben als sehr vorteilhaft herausgekommen und hat sich zum Teil als Standard etabliert.

Wenn man sich die Daten etwas rückblickend und mit etwas Distanz anguckt, dann muss man sagen, dass die Daten für das nicht-plattenepitheliale Karzinom stabiler sind, verglichen mit dem Plattenepithelkarzinom, weil dort nur knapp 20 Prozent der Patienten eingeschlossen sind. Das heißt, die Datenbasis für das Plattenepithelkarzinom mit insgesamt unter hundert Patienten in der Studie ist relativ dünn.

Wenn wir uns jetzt die Daten angucken, dann ist die Situation so, wie Sie es sagen: Wir haben jetzt Pembrolizumab plus Chemotherapie, und da macht sich der Einfluss der Histologie am stärksten bemerkbar. Man kann da sagen: Vielleicht radiert inzwischen die Biologie die Histologie aus, ist PD-L1-Expression oder der andere Marker wichtiger als PD-L1? Das geht für uns nicht, weil wir das Adenokarzinom mit Pemetrexed als Begleittherapie behandeln, während das beim Plattenepithelkarzinom nicht so wirksam ist. Das heißt, wir haben im Moment – dies macht es immer ein bisschen unübersichtlich – zum einen die biologische Trennung bei PD-L1 50 Prozent und zum anderen eine histologische Einteilung und zusätzlich noch eine Differenzierung zwischen Adenom- und Plattenepithelkarzinom, damit die

Vergleichstherapie funktioniert. Nun kommt in diesen Analysen hier trotzdem heraus, dass es einen signifikanten Unterschied gibt. Für unsere Verhältnisse sind das beim Überleben fast dramatische Unterschiede. Wir liegen im Bereich von etwa 40 bis 50 Prozent Verbesserung des medianen Überlebens, einer Verbesserung von fast bis zur Verdoppelung der Überlebenszeit. Das sind für uns deutliche Unterschiede.

Vielleicht sollte ich noch erklären, warum wir in unserer Stellungnahme diesmal ein bisschen ungehalten sind. Ich hoffe nicht, dass wir die Grenze der Höflichkeit überschritten haben. Durchaus schwierig ist für uns, dass im Dossier des Unternehmers, das sehr umfangreich ist, nach unserem Empfinden der Fokus auf die Überlebenszeit zwar wichtig ist, aber andere Parameter wie Ansprechraten und progressionsfreies Überleben auch wichtig sind. Wir wissen, dass das hier nicht in dieser Wertigkeit wahrgenommen wird. Trotzdem hilft es uns auch nicht viel, wenn wir ein Präparat haben, bei dem durch eine Immuntherapie Leute länger leben und dies nicht der Effekt auf den Tumor war, sondern deshalb, weil sie besser Auto fahren – das ist nicht so wahrscheinlich –, aber zum Beispiel, weil das Immunsystem insgesamt viel besser funktioniert und die Leute deswegen länger leben.

Deswegen würden wir uns in Zukunft auch wünschen, dass die Firmen das Dossier vollständig haben. Wir möchten auch die Remissionsraten haben, wir möchten das progressionsfreie Überleben haben, auch wenn Sie das dann nicht für den Zusatznutzen bewerten; aber für die Transparenz im gesamten Verfahren ist das notwendig. Deswegen waren wir auch unglücklich, dass zwischen Firma und IQWiG das Thema ITT nicht lösbar gewesen zu sein schien. Für uns ist das schwierig, weil wir jetzt schon wissen, dass es ein Addendum geben wird. In diesem Fall, da ein Fehler passiert ist, ist das natürlich für uns wirklich dramatisch, weil wir in den Addenda dann außen vor sind. Wir können uns dazu nicht mehr äußern, und natürlich hätten wir uns gewünscht, dass es irgendwie eine Kommunikationsschiene gibt, damit man so etwas lösen könnte. Deswegen waren wir etwas unglücklich, weil wir innerhalb von drei Wochen insgesamt fast 3.000 Seiten durchgucken durften und trotzdem nicht alle Daten gefunden haben, die wir haben wollten.

Die Zusammenfassung bleibt: Wir sehen, dass es einen deutlichen Vorteil für die kombinierte Therapie Pembrolizumab plus Chemotherapie gibt. Wir sehen auch, dass es die Unterschiede gibt, je nach Histologie, auch für diejenigen über 50 Prozent; aber insgesamt sehen wir, dass das für uns heute der Standard geworden ist.

Ich äußere noch eine Ergänzung. Sie sind damit nicht frei von diesen Präparaten, denn Sie werden in absehbarer Zeit noch eine weitere Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie bekommen. Das ist Atezolizumab, also ein weiterer Wirkstoff aus der Klasse der Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Auch dort gibt es gegenüber reiner Chemotherapie einen Vorteil bei den Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Das heißt, damit wird auch in Ihrem Rahmen hier ein Standard für die nächsten Verfahren gesetzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dazu Frau Wenzel-Seifert als Nächstes.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich will die Frage vielleicht doch noch etwas konkretisieren. Mir ist noch nicht ganz klar, wie Ihr Votum jetzt ist. Bei den Patienten mit einer Expression von über 50 Prozent hat Pembrolizumab im vorherigen Verfahren einen hohen Zusatznutzen bekommen. Wir haben bei diesen Patienten [mit einer Expression von] unter 50 Prozent bis jetzt die Option fürs Nicht-Plattenepithel nicht gehabt. Wenn jetzt die Frage der

Operationalisierung oder hinsichtlich OS ausgeräumt sein sollte, zeichnet sich ja in beiden Gruppen ein OS-Vorteil ab. Beim Plattenepithelkarzinom ist das aber nicht der Fall; da hat man nur den Vorteil bei den Patienten unter 50 Prozent, aber nicht über 50 Prozent. Nun stellt sich uns die Frage: Wie sehen Sie denn jetzt die Kombination bei den Patienten mit Plattenepithel und Expression über 50 Prozent?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich muss nochmals darauf verweisen, dass das ja nur ein indirekter Vergleich ist. Wie Herr Wörmann gesagt hat, wäre es für die Zukunft extrem wichtig, dass noch einmal eine randomisierte Studie Chemotherapie plus Pembrolizumab versus Pembrolizumab alleine beim Plattenepithelkarzinom durchgeführt wird. Ich glaube, mit den indirekten Vergleichen muss man extrem vorsichtig sein. Es ist eine unglaublich heterogene Gruppe, die wir da anschauen. Sie müssen auch bedenken, bei den Nicht-Plattenepithelkarzinomen gab es immerhin eine relevante Anzahl von Patienten, die eine cisplatinhaltige Kombination bekommen haben, die noch etwa 12 Prozent bessere Hazard Ratio ergeben hat. Bei Plattenepithelkarzinomen gab es nur Carboplatin, Paclitaxel oder Carboplatin nab-Paclitaxel. Hierin stecken also jede Menge von Unwägbarkeiten, von Heterogenität und von Möglichkeiten der Verzerrung. Ich kann nur davor warnen, hier einen solchen indirekten Vergleich anzustellen, der meiner Ansicht nach statistisch und von den Patientenkollektiven her überhaupt nicht gerechtfertigt ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Heißt das, dass Sie zum derzeitigen Zeitpunkt angesichts der jetzt bestehenden Datenlage – es gibt ja halt diese direkten Daten nicht, sondern nur die indirekten Vergleiche – bei beiden Histologien mit der Kombinationstherapie eher zurückhaltend wären, oder gäbe es Situationen, in denen Sie sie dann doch einsetzen?

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Jetzt muss ich leider noch einen Punkt anführen. Wenn ich mir beide randomisierten Studien anschau, dann sind die KEYNOTE 189 und die KEYNOTE 407 saubere randomisierte Studien. Darin ist relativ klar auch die Statistik angegeben, die Zensierung des Survivals ist ganz klar definiert, sodass es überhaupt keinen Zweifel daran gibt, dass dies hier wirklich Landmark-Studien beim Lungenkarzinom sind. Hätten wir so etwas vor zehn Jahren gehabt, hätten wir alle Juhu geschrien. Jetzt haben wir es, und jetzt versuchen wir das kleinzureden. Es ist ein hochgradiger Benefit, der hier dargestellt wird. Wir sind also, wie Herr Wörmann es auch dargestellt hat, absolut positiv für die Kombination Chemotherapie und Pembrolizumab.

Jetzt kommt aber das Problem: Die Frage in der Praxis lautet natürlich: Wie ist zum Beispiel die Patientensituation, wie ist zum Beispiel der Remissionsdruck beim Patienten? Da ist es für uns absolut notwendig, dass wir auch die Möglichkeit haben, Patienten nicht nur das Pembrolizumab zu geben, sondern auch die Kombination zu geben. Ich darf an Patienten mit oligometastatischer Erkrankung mit besonderem Remissionsdruck erinnern. Da sind wir wahrscheinlich auf der sicheren Seite. Wir wären natürlich noch sicherer, wenn es eine randomisierte Studie gäbe; aber wir können jetzt nicht sagen, für uns ist der neue Standard nur noch Pembrolizumab beim Plattenepithelkarzinom über 50 Prozent.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Huber ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Ich möchte noch ergänzen, dass ja von Pembrolizumab-Monotherapie bei Weitem nicht alle Patienten profitieren. Das gilt auch für die Kombination. Das heißt, wir müssen erst die Patienten herausarbeiten, die von der Monotherapie oder von der Kombination am besten profitieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, das ist dann auch genau der Punkt, auf den ich irgendwie hinauswollte. Gibt es denn irgendwelche Kriterien, an denen man identifizieren kann, welche Patienten beispielsweise einen hohen Remissionsdruck haben oder von dieser Therapie besonders profitieren würden? Es geht ja jetzt vor allen Dingen um die Gruppe über 50 Prozent.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es würde leichter sein, wenn Sie die Frage von vornherein so formuliert hätten; dann wüssten wir leichter, worauf Sie hinauswollen. Es kommt ja jetzt der Eindruck heraus, als wenn Sie sozusagen die Pembrolizumab-Monotherapie als reinen Standard etablieren. Das fällt uns heute wirklich schwer. Das ist in unserer Stellungnahme hoffentlich deutlich geworden: Für das Plattenepithelkarzinom haben wir immer schon einen Zweifel gehabt, dass die Daten wirklich etwas dünn waren. Da wir eben keinen direkten Vergleich haben, fällt es uns weiterhin schwer, weil es methodisch nicht auf der höchsten Ebene wirklich sauber ist.

Nein, wir haben weiterhin nicht die Kriterien, um zu sagen, welcher Patient am besten profitiert. Wir lernen gerade – aber das ist nicht diese Studie –, dass zum Beispiel Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die nicht floride ist – sie haben also vielleicht einen Hashimoto oder so etwas gehabt –, ebenfalls mit diesen Präparaten behandelt werden dürfen. Wir haben auf dem letzten ASCO gerade gelernt, dass sogar HIV-positive Patienten, die stabil in der Infektionserkrankung sind, die keine akuten Infektionen haben, ebenfalls behandelt werden können. Wir lernen sehr viel im Moment, und Sie wissen wahrscheinlich, dass bei HIV-Patienten, die rauchen, das Lungenkarzinom im Moment der häufigste AIDS-definierende Tumor ist. Das heißt, die HIV-positiven, neu entstehenden Lungenkarzinome sind für uns ein großes Thema, die jetzt auch mit hineinfallen.

Das Problem bleibt weiterhin: PD-L1-Expression ist ein kontinuierlicher Parameter, und wir können weiterhin nicht genau sagen, wer davon profitiert. Bei Nivolumab/Ipilimumab gibt es inzwischen eine Studie, die Tumor Mutational Burden, mit einem entsprechenden Genscore als reinem Parameter. Auch da sind wir nicht sicher, dass das reicht. Nein, zum jetzigen Zeitpunkt können wir das nicht genau sagen. Ich wiederhole das jetzt noch einmal, damit unsere Aussage wirklich klar ist: Das heißt, für uns ist im Moment der Standard die Immunchemotherapie, und es gibt Patienten, vor allem mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die auch mit Monotherapie Pembrolizumab behandelt werden können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben jetzt das OS relativ ausführlich diskutiert, auch wenn wir sozusagen vom IQWiG noch nichts zu dieser Korrektur gehört haben, dazu, wie Sie das sehen; das ist vielleicht auch ganz interessant.

Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie. Hier haben wir tatsächlich bei den schweren UEs einen Vorteil von der Add-on-Therapie in beiden Anwendungsgebieten. Da wollte ich gern hören, was die Kliniker dazu sagen. Es ist ja ein bisschen ungewöhnlich, dass man hier durch die Zugabe einer weiteren Option einen Vorteil sieht.

Außerdem würde ich gern noch etwas vom pU zu der Frage der SUEs hören. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen. Da wurde ja vom IQWiG kritisiert, dass hier gar keine verwertbaren Daten vorliegen würden, da die SUEs lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels auf die Pembrolizumab-Monotherapie erhoben wurden. Geplant hatten Sie aber ursprünglich, was ja relativ lang ist und über das Übliche hinausgeht, eine Nachbeobachtung für den Endpunkt SUE über 90 Tage. De facto war es dann sogar ein bisschen weniger als der übliche Standard von 28 oder 30 Tagen, den man bisher so als Minimum hat. Vielleicht könnten Sie noch ein bisschen dazu ausführen, warum Sie das so geplant haben und warum Sie dann abweichend davon die Ergebnisse nach dem Therapiewechsel nicht dargestellt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Hier sind sowohl der pU als auch die Kliniker angesprochen. – Wer fängt an? – Herr Jakovac.

**Herr Jakovac (MSD):** Es war in der Tat in der Studie so, dass ein Therapiewechsel vom Kontrollarm auf die Pembrolizumab-Monotherapie nach Progress möglich war, und dies 21 Tage nach diesem Progress. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden ja regelhaft 90 Tage nachbeobachtet; für die Therapiewechsler aus dem Kontrollarm, die dann auf die Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, war das entsprechend nicht möglich, sondern nur 21 Tage. Entsprechend hat das IQWiG dann konstatiert, dass dieser Endpunkt in dieser Form nicht ausgewertet werden könne, weil nicht sichergestellt werden könne, dass für die Wechsler – das war ein durchaus signifikanter Anteil in diesem Kontrollarm – die Nachbeobachtung von 90 Tagen eingehalten wird. Für alle anderen Patienten, also für diejenigen, die nicht auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, wurde diese Beobachtungszeit von 90 Tagen eingehalten. Das ist in diesem Fall dem Studiendesign in Kombination mit der Operationalisierung dieses Endpunktes geschuldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu eine Ergänzung? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden. Geplant war es aber insgesamt für 90 Tage, oder habe ich das falsch verstanden? War das von vornherein so geplant?

**Herr Jakovac (MSD):** Grundsätzlich wird dieser Endpunkt 90 Tage nachbeobachtet, und das war so geplant.

**Frau Dr. Müller:** Was war der Grund, sich nachträglich für diejenigen, die eine Pembrolizumab-Monotherapie bekommen haben – sie sind ja in dem Sinne keine Therapiewechsler –, anders zu entscheiden?

**Herr Jakovac (MSD):** Da bei diesen Endpunkten nicht sichergestellt werden kann, aufgrund welcher Therapie diese unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, wenn sie eben auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, wurden diese Patienten dann nicht mehr weiter nachbeobachtet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt Herr Professor Wörmann, bitte zur zweiten Frage, die Frau Müller gestellt hat.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ging um die Frage der Nebenwirkungen. Ich weiß nicht, ob wir komplett dieselben Daten haben. Aber wenn wir uns auf die publizierten Daten zurückziehen, dann liegen wir bei der Rate schwerer Nebenwirkungen in allen vier Armen – Plattenepithel und nicht-plattenepithelial, Pembrolizumab und nicht Pembrolizumab – jetzt zwischen 65 und 70 Prozent schwerer Nebenwirkungen, und die therapieassoziierten Todesfälle liegen zwischen 6 und 9 Prozent. Nach unseren Zahlen war das nicht signifikant unterschiedlich.

Das heißt, die Frage ist, wo sozusagen die Immuntherapienebenwirkungen verschwinden, was die schweren Nebenwirkungen angeht. Ich glaube, dass da mehrere Punkte zu nennen sind. Wenn wir uns auf die schweren Nebenwirkungen zurückziehen, ist Pembrolizumab ja selten mit wirklich schweren Nebenwirkungen assoziiert. Ich glaube schon, dass dabei auch ein Punkt ist, dass diese Patienten ja regelhaft vier, eher sechs Chemotherapien kriegen, also sehr regelmäßig in ärztlicher Betreuung sind. Einige der Erfahrungen, die wir mit Pembrolizumab initial einmal hatten, dass Patienten sich, weil sie drei Wochen den Arzt nicht gesehen haben, mit einer Diarrhö nicht vorgestellt hatten und dann relativ lange Nebenwirkungen hatten, ohne dass sie entdeckt worden sind, erleben wir bei diesen Patienten nicht, glaube ich, weil sie alle in enger Überwachung sind. Ich kann das aber nur behaupten; das haben wir nicht gezeigt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller ergänzend?

**Frau Dr. Müller:** Sie sehen da also keinen irgendwie gearteten Benefit. Ich meine, wir haben ja hier wegen der Frage der Umsetzung der OLU-Richtlinie sozusagen eine Teilpopulation ausgewertet. Sie halten das dann eher für eine zufällige Sache?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, einmal halte ich es eher für zufällig, weil die Zahlen klein sind. In der Gesamtgruppe sehen wir den Unterschied nicht. Vielleicht sind wir hier auch ein bisschen präjudiziert. Wir möchten auf keinen Fall den Eindruck erwecken, dass eine Immuntherapie eine leichtere Therapie ist, auch nicht in der Kombination. Wir haben dieselben Phänomene, die wir auch sonst beschrieben haben. Wir kennen die Diarrhö bei diesen Patienten, die auch heftig sein kann, gerade wenn sie nicht schnell erkannt wird. Wir haben das Problem der autoimmunen Hepatitiden, wir haben Pneumonitiden. Also, es ist auf keinen Fall eine leichtere Therapie, auch wenn in einzelnen Zahlen so herauskommt, dass dies so sei. So würden wir das von uns aus weder veröffentlichen noch in Weiterbildungen weitergeben wollen.

**Frau Dr. Müller:** Okay, vielen Dank. Das hat sehr geholfen. Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich will nur noch kurz auf die Frage von Frau Müller zu den SUEs zurückkommen. Wie gesagt, da war ja diese Nachbeobachtung für 90 Tage geplant, und Sie haben sich dann entschieden, dazu beim Therapiewechsel zu zensieren. Sie hätten auch eine Analyse machen können, in die diese Ereignisse eingehen. Sie sind also durchaus weiter

beobachtet worden; sie sind nur nicht in diese Auswertung eingegangen. Das war das, was wir da kritisiert haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte noch einmal eine ganz kurze, grundsätzliche, vorsichtige Stellungnahme zu der Frage abgeben, was passiert, wenn man Phase-III-Studien mit Phase-II-Studien amalgamiert? Nach meiner Überzeugung muss man sich auch als Kliniker erneut klarmachen, dass wir hier unterschiedliche Patientenkollektive haben. Die Patienten, die in eine Phase III randomisiert werden, sind anders selektioniert als diejenigen Patienten, die in eine randomisierte Phase II hineingehen.

Wir kennen es aus der Literatur, dass die Studienergebnisse immer super gut aussehen, wenn es randomisierte Phase-II-Studien gibt. Viele von diesen randomisierten Studien werden sich in Phase-III-Studien nie bestätigen lassen. Insofern doch noch einmal eine Note of Caution: Man kann das für die Safety auf jeden Fall machen und muss es natürlich auch machen. Aber ich wäre sehr vorsichtig, dies für die Endpunkte der Effektivität jetzt wirklich als den gottgegebenen Standard anzusehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Nachfrage zu der in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auch noch einmal erwähnten Extensionsstudie KEYNOTE-042, die in der IQWiG-Bewertung nur ganz kurz bewertet worden ist. Da waren zur Bewertung offensichtlich keine Daten vorliegend. Könnten Sie noch etwas genauer darauf eingehen, was das für eine Studie ist – Sie wollen sie ja wohl gar nicht heranziehen –, und das auch noch einmal erläutern?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Ich würde gern noch kurz etwas zu den Studien sagen, um die es hier geht, nämlich die KEYNOTE-189 und die KEYNOTE-407, die hier vom Studiendesign her schon sehr gelobt wurden. Wir haben natürlich, wie es üblich ist, in der Literaturrecherche noch weitere Studien identifiziert, die dann in die Metaanalyse beim nicht-plattenepithelialen Karzinom mit eingegangen sind, so wie es vom System vorgesehen ist.

Dies gesagt habend, gehe ich gerne auf Ihre Frage zur China Extension Studie, der KEYNOTE-042, ein. Diese ist ja in China für China entwickelt worden. Sie war ursprünglich ein Amendment zur KEYNOTE-042 und nicht als separate Studie gelistet. Zu dem Zeitpunkt, als wir die Literaturrecherche gemacht haben, war sie noch nicht in den entsprechenden Registern dokumentiert. Das IQWiG hat bei seiner Recherche diese Studie dann identifiziert, hat aber konzediert, dass wir ein vollständiges Dossier abgegeben haben, weil unsere Recherche innerhalb des Zeitraumes zu einem früheren Zeitpunkt als dem 21. Februar 2019 durchgeführt wurde.

Wir haben selber ebenfalls festgestellt, dass diese Studie inzwischen sozusagen höherwertig gesehen wurde, dass sie als eigenständige Studie und nicht mehr als Amendment zu KEYNOTE-042 betrachtet wurde. Deswegen sind wir auf den G-BA zugegangen und haben dies berichtet, weil es nämlich inzwischen auch einen Studienbericht gab. Wir haben hilfsweise diesen Studienbericht mit der Stellungnahme eingereicht. Die darin berichteten Daten sind konsistent zu den Ergebnissen in der KEYNOTE-042. Für diese in China für China

durchgeführte Studie wurden jedoch keine Prüfarztbefragungen durchgeführt, weil den chinesischen Ärzten nicht zu vermitteln war, warum für eine chinesische Zulassungsstudie die Situation in Deutschland berücksichtigt werden sollte. Das ist anders als bei den anderen Studien, die wir in dem Zusammenhang identifiziert haben, weil dies internationale Studien waren. Deswegen haben wir festgestellt, dass diese Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist; deswegen ist sie aus unserer Sicht nicht zu berücksichtigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaskel. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker hinsichtlich der Subgruppenbildung nach PD-L1-Status > 50 Prozent, die letztendlich durch die Zulassung von Pembrolizumab-Mono und dann auch die Ableitung des Zusatznutzens begründet ist, weil wir das ja schon bewertet haben. Vielleicht können Sie aus der klinischen Praxis noch etwas dazu beitragen, inwieweit dies für die Praxis relevant ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist Standard. Es gibt aus einem der Register, CRISP, Analysen von Zentren, die besagen, dass inzwischen 80 Prozent der Patienten in diesen Stadien auch eine PD-L1-Analyse bekommen. Jetzt kann man fragen: Warum nicht 100 Prozent? – Gut, es macht nur Sinn, eine solche Analyse vorzunehmen, wenn der Patient auch behandlungsfähig ist. Selbst wenn es dann vielleicht 20 Prozent weniger sind, die in Deutschland nicht behandlungsfähig sind, wissen wir grundsätzlich, dass nicht 100 Prozent dieser Patienten behandlungsfähig sind. Da kann man sich das Geld auch sparen. Grundsätzlich ist das also in der Versorgung angekommen, und die 50 Prozent sind selbstverständlich relevant, weil es eben auch für Regresse potenziell relevant ist, wenn das im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Nein, das ist relevant, und danach richten wir uns. – Herr Eberhardt, ich hoffe, in Essen geschieht das auch.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich mochte dazu eine ganz pragmatische Situation aus der Praxis schildern. Wenn ich Patienten sehe, zum Beispiel Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, dann frage ich mich natürlich vor der Strahlentherapie immer, ob eine solche Therapie notwendig ist, wenn in dem Moment noch keine Symptomatik vorhanden ist. Das sind zum Beispiel Patienten, bei denen es für mich absolut wichtig ist, dass ich in einer solchen Situation eine platinhaltige Therapie plus Pembrolizumab geben würde und nicht das Pembrolizumab alleine.

Auf der anderen Seite gibt es Patienten, bei denen man sich tatsächlich dazu entscheidet, erst einmal eine ambulante Monotherapie mit Pembrolizumab zu geben, weil man ja immer noch die Möglichkeit hat, hinterher auf eine Kombinationschemotherapie zu wechseln. Es gibt also durchaus klinische Kriterien, die zwar nicht so hart sind und die vielleicht nicht so evidenzbasiert sind, aber die mir beim individuellen Patienten absolut klar sind. Einem Patienten mit Knochenschmerzen bei multiplen ossären Metastasen würde ich immer eine Kombination geben. Patienten mit einer beginnenden oberen Einflusstauung würde ich auch eine Kombination geben, weil ich natürlich Remissionsdruck habe. Ich will Remission haben.



Ich würde übrigens dann auch cisplatinhaltige Therapie geben, weil darunter die Remissionen insgesamt noch etwas besser sind. – Das ist also eine Entscheidung, die ganz pragmatisch in der Praxis getroffen werden sollte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Eberhardt. – Ergänzend Herr Professor Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Wegen der Frage der Grenze 50 Prozent ist natürlich jetzt auch die Zulassung so vorgegeben. Es ist aber natürlich keine absolut harte Grenze. Das heißt, 49 Prozent oder 51 Prozent oder auch 55 Prozent sind medizinisch wahrscheinlich gleichwertig.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank.

(Herr Prof. Dr. Grohé [DGP]: Kann ich dazu vielleicht noch Stellung nehmen?)

– Herr Professor Grohé.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Sie hatten ja zu Recht gefragt: Gibt es jetzt diesen Biomarker PD-L1 größer oder kleiner 50, welche Relevanz hat er? Der größte Fortschritt im Gesamtüberleben unserer Patienten mit Lungenkarzinom ist der Tatsache geschuldet, dass wir personalisieren können, dass wir individuelle Patientenkonzepte entwickeln. PD-L1 ist ein wichtiger Baustein geworden, neben zum Beispiel auch genetischen Signaturen, die wir bei diesen Patienten gerne von vornherein wissen. Dem Gesamtüberleben, das in den letzten Jahren in diesem großen Patientengut mit fast 60.000 Patienten jedes Jahr in Deutschland so extrem positiv zum Tragen gekommen ist, liegt die Tatsache zugrunde, dass wir personalisieren können. Insofern ist auch diese Anhörung irgendwo wichtig, dass wir individuelle Konzepte zusammenstellen können, basierend auf Biomarkern, Biologie des Patienten, Alter des Patienten und dem Remissionsdruck. Umso wichtiger ist uns, dass wir aus diesem Fundus auch irgendwie entsprechend schöpfen können. Das ist äußerst wichtig; denn ansonsten entwickeln wir auch diese extrem schlechte Prognose des Patienten auf Dauer nicht weiter.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Grohé. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, noch einmal zusammenfassend Stellung zu nehmen. – Frau Dr. Wendel-Schrief, wenn Sie wollen, können Sie das jetzt tun. Bitte schön.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Meines Erachtens haben wir heute zwei Themenkreise diskutiert. Der eine ist die Bewertung nach AMNOG, also sprich nach den Kriterien in denjenigen Gruppen, die durch die Zulassung vorgegeben sind, und das andere ist die Frage: Wie setzt man das in die Therapie im klinischen Alltag um? Es sind hier solche Worte wie KEYNOTE-189 und 407 als Landmark-Studie gefallen. Sie zeigen einen hochgradigen Benefit mit dramatischen Effekten. – Das hatte ich mir notiert, Herr Wörmann.

Meiner Meinung nach sieht man in dieser AMNOG-Schematik bei drei dieser vier Patientengruppen einen doch sehr ausgeprägten Effekt auf eine Mortalitätssenkung, und bei den nicht-plattenepithelialen NSCLC gilt dies sogar für den Vergleich versus der Pembro-Monotherapie.

Wenn man sich die „Platte“ anschaut, sind die Ergebnisse sicherlich nicht ganz so überzeugend; aber wenn man in den ursprüngliche Studienvergleich schaut, nämlich versus der Chemotherapie in beiden Gruppen, dann sieht man: Auch dort gilt für alle Patienten eine Mortalitätsreduktion durch Pembrolizumab mit Chemotherapie. Nur im indirekten Vergleich geht das natürlich verloren, weil wir dort Pembrolizumab-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie haben, und dort können wir dann im indirekten Vergleich keinen Zusatznutzen mehr zeigen. Aber ich glaube, die Kliniker haben klargemacht: Es gibt Patienten, die davon profitieren, nämlich beispielsweise die Patienten mit Remissionsdruck.

Ich verstehe, dass es schwierig ist, dann in den klinischen Alltag umzusetzen, diese Patienten zu selektieren, und verstehe, dass diese Diskussion zum Biomarkerstatus läuft: Wie gut kann ich dadurch unterscheiden? Ich glaube, am Schluss ist es tatsächlich eine Entscheidung des Therapeuten vor Ort, zu unterscheiden, ob man Pembrolizumab-Monotherapie oder die Kombinationstherapie nimmt.

Ich glaube aber, wir konnten im Dossier darlegen, dass in diesen beiden Studien wirklich dramatische Verbesserungen für die Patienten bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte gezeigt werden konnten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Damit kommen wir zum Ende dieser Anhörung. Ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken. Sie können sicher sein, dass natürlich alles, was jetzt hier gesagt worden ist, in die weiteren Beratungen Eingang findet. – Vielen Dank; die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:42 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-249 Pembrolizumab**

Stand: Januar 2019

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

### Pembrolizumab

**[in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC]**

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p> <p>Arzneimittel zur Behandlung des NSCLC mit ALK-, ROS1-, EGFR- oder BRAF-V600-Mutationen wurden nicht berücksichtigt.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>Nicht angezeigt.</i></p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Necitumumab (EGFR-positives NSCLC): Beschluss vom 15.09.2016</li> <li>- Pembrolizumab (PD-L1 exprimierende Tumoren): Beschluss vom 03.08.2017</li> </ul> <p>Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Pembrolizumab ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.
<b>Chemotherapien:</b>	
Carboplatin L01XA02 generisch	Off-Label-Indikation für Carboplatin: Kombinationstherapie des fortgeschrittenen NSCLC (palliativ)
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des: - fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Docetaxel L01CD02 generisch	<u>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom</u> Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
Gemcitabin L01BC05 generisch	Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erst-Linien-Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
Ifosfamid L01AA06 Holoxan®	<u>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome</u> Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren. Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome
Mitomycin L01DC03 generisch	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane®	Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist.
Paclitaxel L01CD01 generisch	Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin ist für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Patienten indiziert, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind.
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV).
Vinorelbin L01CA04 generisch	Behandlung: - des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)
<b>Antikörper:</b>	
Necitumumab L01XC22 Portrazza®	Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.
Pembrolizumab L01XC18 KEYTRUDA®	KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2018-B-249 (Pembrolizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 10. Dezember 2018



## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	6
3.3 Systematische Reviews.....	6
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen.....	33
Anhang.....	34

## Abkürzungsverzeichnis

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
EGFR	epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GURU	Guideline Resource Unit
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSCLC	non-small-cell lung cancer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PS	Performance Status
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SQ	Squamous
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *plattenepitheliales nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.11.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 500 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 9 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2016 [4].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab

#### **Anwendungsgebiet**

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Gegenüber Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2017 [3].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 – Pembrolizumab

#### **Anwendungsgebiet**

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]  $\geq 50$  %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

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

oder

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

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

## **3.3 Systematische Reviews**

---

### **Kim et al., 2017 [6].**

Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review.

#### **Fragestellung**

to investigate whether there is difference in the survival benefits of ICIs between SQ and non-SQ NSCLC.

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with NSCLC

##### Intervention/ Komparator:

- ICI monotherapy or chemotherapy

##### Endpunkte:

- OS, PFS

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, and EMBASE from January 2000 to November 2016.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- K.A.

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomized controlled phase 2 or 3 clinical trials
- In total N= 998 patients with SQ NSCLC and 2,769 with non-SQ NSCLC

- 1 study was conducted in patients with SQ NSCLC and another in those with non-SQ NSCLC. In one study, subgroup analysis was performed between SQ cell carcinoma and adenocarcinoma, so we regarded adenocarcinoma as non- SQ NSCLC. The remaining 4 studies were conducted in all subtypes of NSCLC and performed subgroup analysis according to the histologic type (SQ or non-SQ).
- ICIs used in the enrolled studies included two anti-PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab) and one anti-PD-L1 antibody (atezolizumab). Except for 2 studies conducted in first-line setting, 5 enrolled patients with previously treated NSCLC.

Author, study name (year)	Phase	Setting	Histology	PD-L1 cut-off	Treatment	No. of patients	HR for PFS (95% CI)	HR for OS (95% CI)
Brahmer <i>et al.</i> , CheckMate-017 (2015)	3	2 <sup>nd</sup> -line	Squamous	Any	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. docetaxel	272	0.62 (0.47-0.81)	0.59 (0.44-0.79)
Borghaei <i>et al.</i> , CheckMate-057 (2015)	3	2 <sup>nd</sup> -line	Non-squamous	Any	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. docetaxel	582	0.92 (0.77-1.11)	0.73 (0.59-0.89)
Herbst <i>et al.</i> , KEYNOTE-010 (2016)	2/3	≥ 2 <sup>nd</sup> -line	Squamous	≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg q 3 weeks vs. pembrolizumab 10 mg/kg q 3 weeks vs. docetaxel	222	0.86 (0.62-1.20)	0.74 (0.50-1.09)
			Non-squamous	≥1%	Pembrolizumab 2 mg/kg q 3 weeks vs. pembrolizumab 10 mg/kg q 3 weeks vs. docetaxel	708	0.86 (0.71-1.03)	0.63 (0.50-0.79)
Fehrenbacher <i>et al.</i> , POPLAR (2016)	2	2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> -line	Squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	97	NA	0.80 (0.49-1.30)
			Non-squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	190	NA	0.69 (0.47-1.01)
Reck <i>et al.</i> , KEYNOTE-024 (2016)	3	1 <sup>st</sup> -line	Squamous	≥50%	Pembrolizumab 200 mg q 3 weeks vs. platinum-based chemotherapy	56	0.35 (0.17-0.71)	NA
			Non-squamous	≥50%	Pembrolizumab 200 mg q 3 weeks vs. platinum-based chemotherapy	249	0.55 (0.39-0.76)	NA
Socinski <i>et al.</i> , CheckMate-026 (2016)	3	1 <sup>st</sup> -line	Squamous	≥1%	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. chemotherapy	129	0.83 (0.54-1.26)	0.82 (0.54-1.24)
			Non-squamous	≥1%	Nivolumab 3 mg/kg q 2 weeks vs. chemotherapy	412	1.29 (1.02-1.63)	1.17 (0.91-1.52)
Barlesi <i>et al.</i> , OAK (2016)	3	2 <sup>nd</sup> or 3 <sup>rd</sup> line	Squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	222	NA	0.73 (0.54-0.98)
			Non-squamous	Any	Atezolizumab 1200 mg q 3 weeks vs. docetaxel	628	NA	0.73 (0.60-0.89)

Abbreviations: PD-L1, programmed death-ligand 1; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; CI, confidence interval; NA, not available.

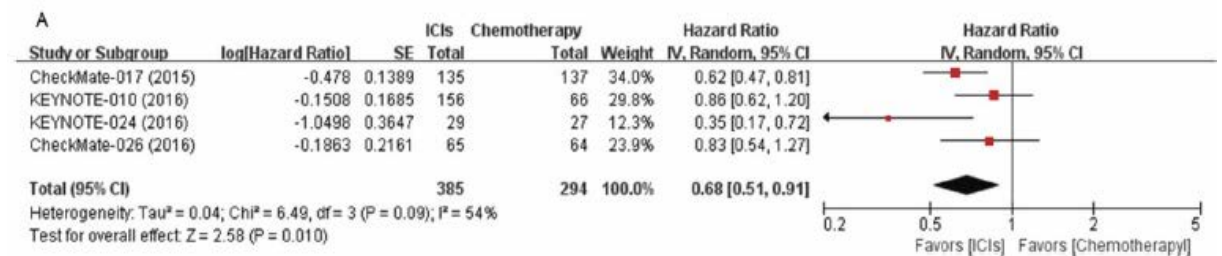
#### Qualität der Studien:

- K.A.

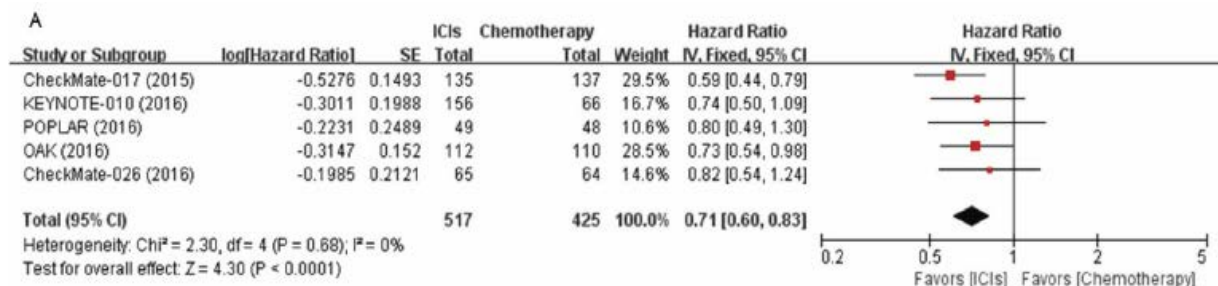
#### Studienergebnisse:

- PFS:

- From 5 studies, 679 patients with SQ NSCLC and 1,951 with non-SQ NSCLC were included
- ICIs, compared with chemotherapy, improved PFS significantly in patients with SQ NSCLC (HR = 0.68 [95% confidence interval (CI), 0.51-0.91], P = 0.01). We adopted random effect model because there was significant heterogeneity ( $\chi^2 = 6.49$ , P = 0.09,  $I^2 = 54\%$ ).



- OS:
  - Six studies with 942 SQ NSCLC patients and 2,520 non-SQ NSCLC cases
  - ICIs induced 29% reduction of the death risk in patients with SQ NSCLC (HR = 0.71 [95% CI, 0.60-0.83], P < 0.0001). There was no significant heterogeneity.



### Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis indicates that ICIs significantly prolonged OS in both SQ and non-SQ NSCLC compared to chemotherapy. Since this meta-analysis included heterogeneous clinical trials with different treatment settings and various levels of PD-L1 expression, however, further studies are needed to evaluate the impact of histology on the effect of ICIs in patients with advanced NSCLC.

### Kommentare zum Review

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird dieser Review jedoch ergänzend dargestellt.
- Unklar wie viele von den Patienten metastasiert waren.
- Lediglich zwei Studien zu Erstlinientherapie; keine separaten Subgruppenanalysen

---

### Zhang et al., 2014 [9].

Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis

## **Fragestellung**

to determine the outcomes of the clinical effects and toxicities of antiangiogenic drugs combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in the first-line treatment of advanced NSCLC.

## **Methodik**

### Population:

- Patients with advanced NSCLC

### Intervention:

- antiangiogenic agents plus chemotherapy

### Komparator:

- chemotherapy alone

### Endpunkte:

- survival endpoints in terms of tumor response rate, PFS, and overall survival (OS); toxicity endpoints in terms of grade 3/4 hematologic laboratory abnormalities and grade 3/4 general non-hematologic toxicities

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and the Cochrane Library.
- Suchzeitraum nicht angegeben.

### Qualitätsbewertung der Studien:

- According to the Cochrane methodology

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 relevant RCTs with a total of 5,451 patients were included



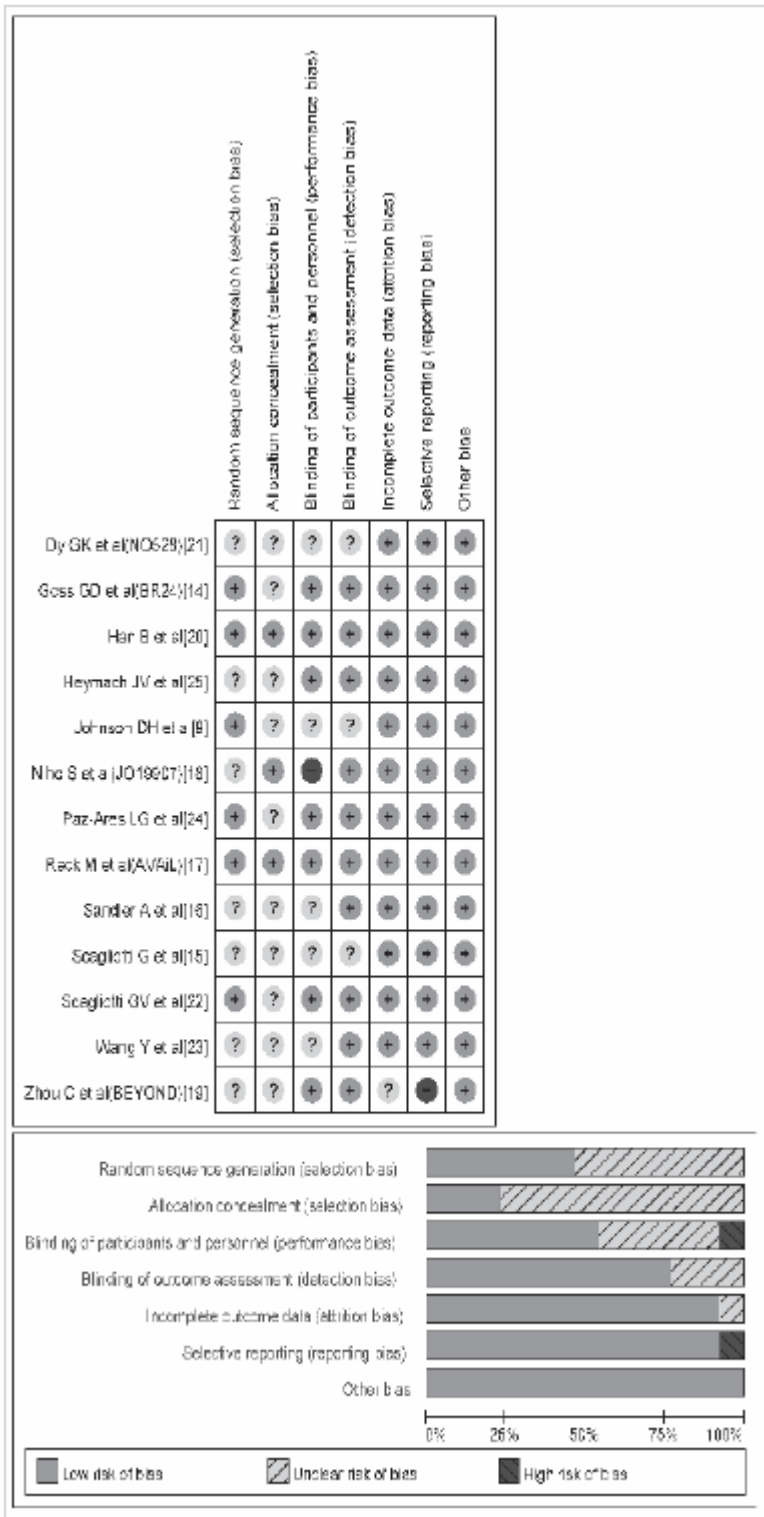
## Charakteristika der Population:

Study	Antiangiogenic agents	Target	Dosage	Regimen	Number of patients	Median age, years	Disease stage	ECOG PS	Region	Non-squamous, %	Follow-up time, months
Sandler et al. [16]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	417	NA	IIIB/IV	0-1	North/South America	100	19
Reck et al. (AVAL) [17]	bevacizumab	VEGFR-1	7.5 mg/kg	bevacizumab + CCG	433	NA	IIIB/IV	0-1	worldwide	100	33
Niho et al. (JO19907) [18]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	CCG + placebo bevacizumab + CP	347 121	59 61	IIIB/IV	0-1	Japan	100	34
Johnson et al. [9]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	59	60	IIIB/IV	0-2	North America	100	57.8
Zhou et al (BEYOND) [19]	bevacizumab	VEGFR-1	15 mg/kg	bevacizumab + CP	35	NA	-	0-1	China	91.4	-
Han et al. [20]	endostar	neovascular endothelial cells	7.5 mg/m <sup>2</sup> /d	endostar + CP	138	NA	IIIB/IV	0-2	China	100	38
Goss et al. (BR24) [14]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	cediranib + CP	61	49	IIIB/IV	0-1	worldwide	62.3	24
Dy et al. (N0528) [21]	cediranib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, FGFR	30 mg/d	CP + placebo	61	38	IIIB/IV	0-1	North America	77	51
Scagliotti et al. (MONET1) [22]	motesanib	VEGFR-1,2,3, PDGFR, Kit	125 mg/d	CP + placebo	126	60	IIIB/IV	0-1	Europe, East Asia	81	41
Scagliotti et al. [15]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	sorafenib + CP	125	58	IIIB/IV	0-1	worldwide	84.5	20
Wang et al. [23]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	CP + placebo	29	64	IIIB/IV	0-1	China	72.4	40
Paz-Ares et al. [24]	sorafenib	VEGFR-2,3, PDGFR-β, Flt-3, c-Kit	400 mg bid	CP + placebo	541	60	IIIB/IV	0-1	Europe, Asia	100	38
Heymach et al. [25]	vandetanib	VEGFR-2,3, EGFR, RET	300 mg/d	sorafenib + CCG	549	60	IIIB/IV	0-1	Europe, North America, South Africa	77	32
				CP + placebo	464	62				75	
				CCG + placebo	462	63					
				CCG + placebo	18	54				83.3	
				CCG + placebo	12	56				83.3	
				CCG + placebo	385	60				100	
				CCG + placebo	387	58				100	
				CP + placebo	56	60				80	
				CP + placebo	52	59				71	

VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR = platelet-derived growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, EGFR = epidermal growth factor receptor, bid = twice daily, CP = carboplatin and paclitaxel, CG = carboplatin and gemcitabine, CCG = cisplatin and gemcitabine, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, NA = not available, PS = performance status.

## Qualität der Studien:

- In general, the overall methodological quality of the included studies was good.



**Fig. 2.** Evaluation of study quality.

### Studienergebnisse:

- Response Rate
  - The response rates ranged from 19.0 to 60.7% in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus from 15.1 to 41.6% in the chemotherapy groups. The random-effects model evaluation ( $\chi^2 = 35.02$ ;  $P = 0.0005$ ;  $I^2 = 66\%$ ), including 5,290 patients, showed an increased response rate in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus the chemotherapy groups (RR: 0.63, 95% CI 0.53–0.74).
  - (...) But for patients with squamous histology, limited evidence demonstrated no significant difference between the two groups regarding the tumor response rate.
- Progression-Free Survival
  - The median PFS time ranged between 4.6 and 9.2 months in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups versus 4.0 and 6.5 months in the chemotherapy groups. The random-effects model ( $\chi^2 = 33.82$ ;  $P = 0.0004$ ;  $I^2 = 67\%$ ) comparison showed a statistically significant improvement regarding PFS for the addition of antiangiogenic agents to the chemotherapy compared with chemotherapy alone (HR 0.75, 95% CI 0.66–0.85).
  - (...) Patients with squamous histology showed a similar risk of disease progression (n.s.) between the two treatment groups.
- Overall Survival
  - The median OS time ranged between 10.7 and 22.8 months in the antiangiogenic combined with chemotherapy groups versus 9.9 and 23.4 months in the chemotherapy alone groups. The fixed-effects model ( $\chi^2 = 13.23$ ;  $P = 0.15$ ;  $I^2 = 32\%$ ) comparison showed statistically significant improvement regarding OS for the addition of antiangiogenic agents to the chemotherapy compared with chemotherapy alone (HR 0.92, 95% CI 0.86–0.98).
  - (...) However, patients with squamous cell carcinoma showed a shorter OS in the antiangiogenic agents plus chemotherapy groups than those in the chemotherapy groups in the fixed-effects model ( $\chi^2 = 0.28$ ;  $P = 0.60$ ;  $I^2 = 0\%$ ) meta-analysis (HR 1.77, 95% CI 1.21–2.59).
- Adverse Effects:
  - The risk of grade 3/4 thrombocytopenia, hypertension, bleeding, proteinuria, rash, diarrhea, fatigue, headache, anorexia, and febrile neutropenia was significantly increased in the antiangiogenic agent combination groups as compared with the chemotherapy groups.

*Hinweis: Keine Subgruppenanalysen zur Histologie.*

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our findings demonstrated that the use of antiangiogenic agents in addition to chemotherapy is a valid option for the first-line treatment of advanced NSCLC, but only in the nonsquamous-cell carcinoma population. However, future clinical studies are still needed to further analyze the efficiency of antiangiogenic agent-based therapies according to subgroups of nonsquamous-histology NSCLC, namely the large-cell and adenocarcinoma histology subgroups. Moreover, biomarkers for selecting patients more suitable for the treatment with antiangiogenic agents also need to be identified in the future.

#### *Kommentare zum Review*

- Die Quelle erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz, wird dieser Review jedoch ergänzend dargestellt.
- Keine Angaben zur Anzahl/Anteil metastasierter Patienten.

### **3.4 Leitlinien**

---

#### **Leitlinienprogramm Onkologie, 2018 [7].**

*Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Therapie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium, sowie Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (siehe unten)
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Erste Aktualisierung der Leitlinie (2013-2018)

LoE/GoR

Level	Therapie/Prävention, Ätiologie/ Nebenwirkungen	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/ Symptom Prävalenz-studie	Ökonomische - und Entscheidungsanalyse
1a	Systematischer Review (SR) (mit Homogenität von Randomisiert-kontrollierten Studien (RCTs))	SR (mit Homogenität*) der eingeschlossenen Kohortenstudien; Klinische Entscheidungsfindung (CDR†) validiert in verschiedenen Populationen	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren	SR (mit Homogenität*) von prospektiven Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von Level 1 ökonomischen Studien
1b	Einzelner RCT (mit engem Konfidenzintervall‡)	Einzelne Kohortenstudie mit ≥ 80% Nachbeobachtungsrates; CDR† validiert in einer einzelnen Population	Validierungs-** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder getesteter CDR† in einem klinischem Zentrum	Prospektive Kohortenstudie mit guter Nachbeobachtungsrates****	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; systematische(r) Review(s) der Evidenz; und Einbeziehung einer Sensitivitätsanalyse
1c	Alle oder keiner §	Alle oder keiner Fallserie	Absolute SpPins und SnNouts††	Alle oder keiner Fallserie	Absolute ökonomische Kosten-Nutzen-Analyse ††††
2a	SR (mit Homogenität*) der Kohortenstudien	SR (mit Homogenität*) von entweder retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen in RCTs	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien	SR (mit Homogenität*) von 2b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von Level >2 ökonomischen Studien

2b	Einzelne Kohorten Studie (eingeschlossenen RCT mit schlechter Qualität; z.B. <80% Nachbeobachtungsrate)	Retrospektive Kohortenstudie oder Nachbeobachtungsrate von unbehandelten Kontrollpatienten in einem RCT; Ableitung einer CDR† oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR† nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Basisdaten	Retrospektive Kohortenstudie, oder geringe Nachbeobachtungsrate	Analyse basiert auf klinisch sinnvollen Kosten oder Alternativen; begrenzte(r) Review der Evidenz, oder einzelne Studie; und Einschluss multi-variabler Sensitivitätsanalyse
2c	Ergebnisforschung; Ökologische Studien	Ergebnisforschung		Ökologische Studien	Audit oder Ergebnisforschung
3a	SR (mit Homogenität*) von Fall-Kontroll-Studien		SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Einzelne Fall-Kontroll Studie		Nicht-konsequente Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudie oder sehr limitierte Population	Analyse basiert auf limitierte Alternativen oder Kosten, qualitativ schlechte Berechnung der Daten, aber Einschluss der Sensitivitätsanalyse mit klinisch relevanten Variationen.
4	Fall-Serie (und qualitative schlechte Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien)	Fall-Serie (und qualitative schlechte prognostische Kohortenstudien)	Fall-Kontrolle Studie, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards	Fall-Serie oder veralteter Referenzstandard	Analyse ohne Sensitivitätsanalyse
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritischer Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf ökonomischer Theorie oder "Grundprinzipien"

#### Legende:

\* = Mit Homogenität meinen wir einen systematischen Review ohne bedeutender Varianz (Heterogenität) in Bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Wie oben erwähnt sollten Studien mit besorgniserregender Heterogenität mit einem "-", am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

† = Clinical Decision Rule (CDR) = Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

‡ = Siehe Anmerkung #2 als Hilfe zum Verständnis, Eingruppieren und Gebrauch von Studien mit breiten Konfidenzintervallen.

§ = Trifft zu, wenn alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie einige überleben; oder wenn einige Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und keiner nach Einführung der Therapie stirbt.

§§ = Mit qualitativ schlechten Kohortenstudien meinen wir jene, die die Vergleichsgruppe nicht klar definiert hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (exponiert und nicht-exponiert) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat und/oder keine angemessene Nachbeobachtungsrate hatte.

Mit qualitativ schlechten Fall-Kontroll Studien meinen wir jene, die keine definierte Vergleichsgruppe hat und/oder die Exposition und Ergebnisse nicht in der gleichen objektiven Art und Weise (verblindet) in den beiden Gruppen (Fälle und Kontrollen) gemessen hat und/oder keine angemessenen Störfaktoren identifiziert und kontrolliert hat.

§§§ = Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

†† = Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das Negative

Ergebnis die Diagnose ausschließt.

‡‡ = Gut, besser und schlecht bezieht sich auf den Vergleich zwischen Behandlungen im Sinne ihrer klinischen Risiken und Nutzen.

††† = Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

†††† = Behandlungen mit hohem Nutzen sind ebenso gut, aber günstiger oder besser bei gleichen oder geringeren Kosten. Behandlungen mit geringem Nutzen sind ebenso gut, aber teurer oder schlechter bei gleichen oder höheren Kosten.

\*\* = Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests, basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

\*\*\* = Mit qualitativ schlechten prognostischen Kohortenstudien meinen wir solche, in denen die Stichprobenauswahl verzerrt ist und diejenigen Patienten bevorzugt, die bereits das Ergebnis haben oder die Messung der Ergebnisse in weniger als <80% der Studienpopulation durchgeführt wurde oder das Ergebnis durch nicht verblindete nicht objektive Art und Weise gemessen wurde oder keine Korrigierung der Störfaktoren stattfand.

\*\*\*\* = Eine gute Nachbeobachtungsrate in einer Differentialdiagnostikstudie ist >80%, mit angemessener Zeit für das Auftreten alternativer Diagnosen (z.B. 1-6 Monate akute, 1 - 5 Jahre chronische)

**Tabelle 6: Schema der Empfehlungsgraduierung für Empfehlungen 2018**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

**Tabelle 7: Konsensusstärke**

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 - 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

#### Sonstige methodische Hinweise

- Diese S3-Leitlinie ist maximal bis 2022 oder bis zur nächsten Aktualisierung gültig.



## Empfehlungen

### Untersuchungen auf molekulare Zielstrukturen

6.57.	Konsensbasiertes Statement	2018
<b>EK</b>	<p>Anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren nichtplattenepithelialen NSCLC sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularer Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF V600 Mutationen) eingeleitet werden.</p> <p>Dies gilt ebenfalls für Plattenepithelkarzinome von Nie-Rauchern/Leichtrauchern<sup>4</sup>.</p>	
	Konsensstärke: 78 %	
6.58.	Konsensbasiertes Statement	2018
<b>EK</b>	<p>In den Gewebeproben von Therapie-naiven Patienten im Stadium IV soll parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen eine immunhistochemische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden*.</p> <p>Das Ergebnis ist als Prozentsatz membranös positiver Tumorzellen (sog. Proportion Score) anzugeben. Eine externe Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen soll nachgewiesen werden.</p> <p>* Die Empfehlung zur Untersuchung der PD-L1-Expression gilt für alle histologischen NSCLC-Typen (siehe auch Therapiealgorithmus NSCLC IV).</p>	
	Konsensstärke: 100 %	

#### Hintergrund:

Nach Sicherung der Tumordiagnose und Abschluss der histologischen Typisierung können anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen molekularpathologische Untersuchungen eingeleitet werden. Therapeutisch relevant sind derzeit EGFR-Mutationen sowie ALK- und ROS1-Translokationen sowie BRAF V600-Mutationen bei pulmonalen Adenokarzinomen und nicht-kleinzelligen Karzinomen mit einer Adenokarzinom-Komponente sowie Plattenepithelkarzinomen von Nie- oder Leichtrauchern im Stadium IV. Es ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum sukzessive erweitern wird. (...)

### Stadium IV (ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie)

#### 8.6.2.1. Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50$ %

8.66J	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Bei Therapie-naiven Patienten im Stadium IV, welche keine therapierbaren Mutationen (z.B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50$ % der Tumorzellen aufweisen, sollte Pembrolizumab (200 mg i.v. alle 3 Wochen) als Erstlinientherapie angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [773]	
	Konsensstärke:	



### 8.6.2.2. Patienten mit PD-L1-Expression von <50 % und ECOG 0-1

8.67.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten im Stadium IV (neu: IV B) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden, vorzugsweise mit Cisplatin.	
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [774-783]	
	Konsensstärke: 100 %	

- Plattenepithelkarzinom

8.70.	Evidenzbasierte Empfehlung	2018
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und einer EGFR-Expression größer 1% in der immunhistochemischen Untersuchung (IHC) kann als Erstlinientherapie Cisplatin/Gemcitabin in Kombination mit Necitumumab angeboten werden.  Nach der Erstlinientherapie kann bei fehlendem Krankheitsprogress und bei guter Verträglichkeit der Therapie eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.	
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur : [798-800]	
	Konsensstärke: 96 %	

Hintergrund:

Die Wirksamkeit eines Anti-EGFR Antikörpers wurde erstmalig in der FLEX Studie überprüft. In der Studie wurde zwar der primäre Endpunkt erreicht (OS), allerdings konnte kein prädiktiver Biomarker erhoben werden. Retrospektive exploratorische Analysen zeigten eine Korrelation mit der EGFR-Expression, die Zulassung wurde aber weder durch die EMA noch durch die FDA ausgesprochen.

Necitumumab ist ein humanisierter anti-EGFR Antikörper, der beim Plattenepithelkarzinom in einer großen randomisierten Studie einen Überlebensvorteil (primärer Endpunkt) gezeigt hat: 1093 Patienten wurden zwischen Gemcitabine und Cisplatin und Gemcitabine/Cisplatin und Necitumumab randomisiert. Das mediane Überleben im experimentellen Arm vs. Kontrollarm betrug 11,5 vs. 9,9 Monate (HR 0,84, p=0,01). Die Toxizität gemessen an den Nebenwirkungen war im experimentellen Arm höher als im Kontrollarm: => Grad 3: 72% vs. 62%, schwerwiegende Nebenwirkungen (SAE): 48% vs 38%. Wesentliche Nebenwirkungen, die mit Necitumumab assoziiert waren, waren Hautausschlag (=> Grad 3 4% vs <1% im Kontrollarm) und Hypomagnesiämie (=> Grad 3 9% vs 1% im Kontrollarm). Die Medikamenten-assoziierte Todesrate betrug 3% vs. 2% in den beiden Armen. Das PFS war statistisch signifikant besser mit 5,7 vs. 5,5 Monate (HR 0,85, p=0,02). Keine Unterschiede wurden für das Ansprechen beobachtet (31% vs. 29%). Lebensqualitätsanalysen zeigten keinen Unterschied zwischen den beiden Armen. In einer präspezifizierten exploratorischen Analyse, in der Patienten ohne EGFR Expression (IHC 0) gegen Patienten mit einer Expression von >0 (>95% der Patienten) analysiert wurden, konnte gezeigt werden, dass das OS mit einer HR von 0,79 klinisch relevant verbessert wurde (stratifizierte HR 0,79, p=0,002, medianes Überleben 11,7 vs. 10,0 Monate). Bei PS2 Patienten wurde für das Überleben eine HR von 0,74 erreicht. Das PFS der Gesamtgruppe von EGFR IHC+ Patienten war ebenfalls signifikant verbessert mit einer HR von 0,84 (p=0,018). 52 % der Patienten erhielten nach der Induktionstherapie eine Necitumumab-Erhaltungstherapie.

Daher kann bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom PS 0-2 eine EGFR IHC durchgeführt werden und bei Positivität und fehlenden Kontraindikationen eine Therapie mit Gemcitabine, Cisplatin und Necitumumab angeboten werden. Bei Ansprechen und fehlenden Kontraindikationen gegen die Fortführung von Necitumumab kann eine Erhaltungstherapie mit Necitumumab angeboten werden.

(...) Therapieoption Nab-Paclitaxel plus Carboplatin bei Patienten mit Plattenepithel-Histologie: Der Nutzen von Nab-Paclitaxel (=nab = nanoparticle albumin bound) wurde in einer Phase-III-Studie bei 1052 Patienten mit Stadium IIIB und IV untersucht. Geprüft wurde eine Therapie mit Nab-Paclitaxel 100 mg /m<sup>2</sup> wöchentlich und Carbopla-tin AUC 6,0 alle 3 Wochen im Vergleich zu Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> und Carboplatin AUC 6,0 alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates. Die Studien-patienten waren stratifiziert nach Stadium IIIB vs. IV, Alter (unter oder über 70 Jahre), Geschlecht, Histologie (Plattenepithel- vs. Adenokarzinom vs. andere) und geographische Region (Nordamerika vs. Russland/Ukraine vs. Japan vs. Australien). Nab-Paclitaxel zeigte eine signifikant höhere Ansprechrates (ORR 33 vs. 25%, ORR Ratio 1,313, 95% CI der Response Ratio 1,082 – 1,592, p < 0,005). Bei Patienten mit Plattenepithel-karzinom betrug die Ansprechrates 41 vs. 24 % (Response rate ratio 1,680, 95% CI 1,271 – 2,221, p=0,001. Bezüglich des progressionsfreie- und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtkollektiv. Bei Patienten über 70 Jahre ergaben sich im Rahmen einer Subgruppenanalyse Hinweise auf einen deutlichen Überlebensvorteil (19,9 vs. 10,4 Monate, p<0,009). Grad-3-Neuropathien, Neutropenien, Athralgien und Myalgien traten signifikant weniger häufig unter Nab-Paclitaxel als unter Paclitaxel auf. Im Paclitaxel-Arm traten weniger Thrombozytopenien und Anämien auf.

Ein Vorteil von Nab-Paclitaxel scheint die kürzere Infusionsdauer sowie wegen der veränderten Darreichungsform und damit besserer Akutverträglichkeit die fehlende Notwendigkeit der Komedikation mit hochdosierten Steroiden zu sein.

---

## **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team, 2013 [1].**

*Alberta Health Services (AHS)*

Non-small cell lung cancer stage IV

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

- What is the recommended first-line therapy for patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC)?
- What is the role for EGFR tyrosine kinase inhibitors in first-line treatment of patients with stage IV NSCLC? (...)

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- This guideline was reviewed and endorsed by the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team. Members of the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team include medical oncologists, radiation oncologists, surgical oncologists, nurses, pathologists, and pharmacists.
- Evidence was selected and reviewed by a working group comprised of members from the Alberta Provincial Thoracic Tumour Team and a Knowledge Management Specialist from the Guideline Utilization Resource Unit.
- A detailed description of the methodology followed during the guideline development process can be found in the Guideline Utilization Resource Unit Handbook.

### Recherche/Suchzeitraum:

- This guideline was originally developed in July, 2008. This guideline was revised in September, 2009, June, 2011, January, 2013, March, 2013 and November, 2013.

### LoE/GoR

- Similar to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) methodology for formulating guideline recommendations 5 Guideline Resource Unit (GURU) does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations including:
  - Description of all known benefits and possible harms / Evidence summary, quality/quantity/consistency of discussion / Discussion of the role of clinical experience, theory, values and opinions in developing the recommendation

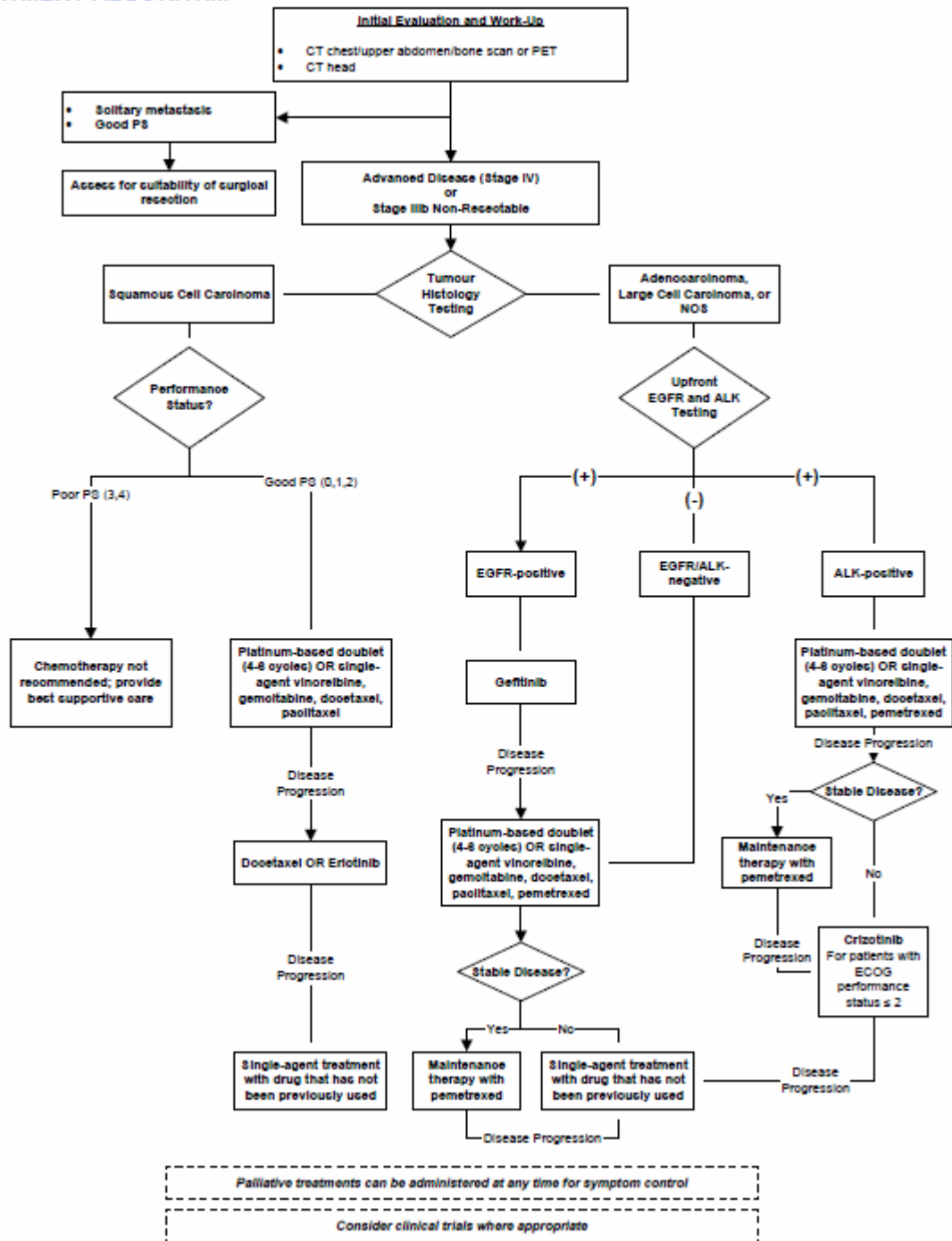
### **Recommendations**

- Whenever possible, patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) should be considered for eligibility in ongoing clinical trials.
- Patients with a solitary metastasis as the basis for stage IV disease with good performance status and otherwise resectable and limited thoracic disease may benefit from more aggressive management, including surgical intervention and/or stereotactic radiotherapy.
- Combination chemotherapy consisting of a platinum-based doublet is the standard of care for first-line treatment of advanced NSCLC (except for EGFR-positive patients; see recommendation 6 below). The combination of three chemotherapeutic agents for the first-line treatment of advanced NSCLC is not routinely recommended based on current evidence.
- Therapy should be continued for four cycles in most patients, and not more than six cycles in responding patients.
- Acceptable alternatives to combination chemotherapy include non-platinum doublets or monotherapy:
  - For patients with a borderline performance status (PS=2), single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is recommended over best supportive care alone.
  - For elderly patients who cannot tolerate a platinum-based combination, single-agent chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, docetaxel, or pemetrexed (for non-squamous cell carcinoma patients only) is associated with improved survival and quality of life when compared to best supportive care alone. However, elderly patients with a good performance status (PS=0-1) should receive combination chemotherapy with a platinum-based doublet.
- First-line monotherapy with the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor gefitinib is recommended for patients with EGFR mutation-positive NSCLC.  
Testing for EGFR mutations should take place for all eligible patients with advanced NSCLC and adenocarcinoma (including adenosquamous) histology who are being considered for first-line therapy with gefitinib, irrespective of their gender, ethnicity, and smoking status.

#### Hintergrund:

Platinum-based chemotherapy: (...) In a 2008 phase III trial, Scagliotti and colleagues randomized chemotherapy-naïve patients with stage IIIB or IV NSCLC to receive either cisplatin/gemcitabine or cisplatin/pemetrexed.<sup>28</sup> Patients with squamous cell histology had significantly better median survival when treated with cisplatin/gemcitabine versus cisplatin/pemetrexed therapy (10.8 vs. 9.4 months). However, in patients with adenocarcinoma and large-cell carcinoma histologies, treatment with cisplatin/pemetrexed was associated with significantly better overall survival compared to treatment with cisplatin/gemcitabine (12.6 vs. 10.9 months, adenocarcinoma; 10.4 vs. 6.7 months, large-cell carcinoma). Grade 3 or 4 nausea was more common in patients treated with cisplatin/pemetrexed, but all other rates of grade 3 or 4 toxicities were significantly lower. Based on these results, several published guidelines now recommend the use of cisplatin/pemetrexed as first-line therapy in patients with non-squamous histology. Other published guidelines, however, state that while the Scagliotti et al. trial results are sufficient to recommend that pemetrexed not be used in the first-line treatment of patients with squamous histology, the data are not sufficient to recommend that pemetrexed be used preferentially over other agents such as gemcitabine as part of doublet therapy for first-line treatment of patients with adenocarcinoma histology.

## TREATMENT ALGORITHM



Ellis et al., 2016 [2].

Cancer Care Ontario (CCO)

Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

to determine the most effective systemic treatment options in terms of overall survival, quality of life, and response in the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

The original version of this guidance document was released by CCO's PEBC in 2009 and a second version was released in February 2010. In November 2012, this document was assessed in accordance with the PEBC Document Assessment and Review Protocol and was determined to require a review. As part of the review, a PEBC methodologist conducted an updated search of the literature. A clinical expert reviewed and interpreted the new eligible evidence and proposed the existing recommendations were to be updated. The new data from the PEBC update contradicted the recommendation to stop treatment after four to six cycles, which needed to be tempered with new maintenance study data. Also, there was a need to reference first-line EGFR TKIs in mutation carriers. Therefore, the Lung Cancer Disease Site Group (DSG) decided to update the 2010 recommendations on first-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced NSCLC.

The PEBC produces evidence-based and evidence-informed guidance documents using the methods of the Practice Guidelines Development Cycle. This process includes a systematic review, interpretation of the evidence by the Working Group who draft recommendations, internal review by content and methodology experts, and external review by Ontario clinicians and other stakeholders.

The currency of each document is ensured through periodic review and evaluation of the scientific literature and, where appropriate, the addition of newer literature to the original evidence base.

PEBC guideline recommendations are based on clinical evidence, and not on feasibility of implementation.

The PEBC uses the AGREE II framework as a methodological strategy for guideline development.

### LoE/GoR

- Use of active language. That is, the recommendation should make it clear what action is being encouraged or discouraged.

In order to generate clear, transparent, and implementable recommendations, the PEBC ensures that recommendation statements include the following elements.

Criteria	Questions	Judgements/Options
WHAT TO RECOMMEND	WHAT is being recommended?	Most likely the intervention under investigation
ACTION WORD	What is the ACTION?	Active verbs: Order, test, prescribe, offer, use, etc
WHO IS RESPONSIBLE	WHO is responsible for ensuring the ACTION is undertaken?	Specific healthcare provider? Team?
Type of Recommendation and Level of Obligation	At what level of obligation should the reader feel the recommended action should be followed?	◆ Must (strong recommendation) ◆ Should ◆ May (weak recommendation or consensus statement)

### Sonstige methodische Hinweise

- The ASCO guideline limited their recommendations to patients with stage IV NSCLC; however, many trials included patients with stage IIIB NSCLC. Therefore, our recommendations were modified to include our target population, which are patients with stage IIIB/IV NSCLC.

## Recommendations

Which patients with stage IIIB/IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

### Recommendation A1.a

For patients with PS of 0 or 1, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.

### Recommendation A1.b

Because there is no cure for patients with stage IIIB/IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with NSCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

### Recommendation A2

For patients who have the characteristics described in Clinical Question A2 and who have non-squamous histology, the following options are acceptable:

- Cisplatin-based combinations
  - Cisplatin plus docetaxel
  - Cisplatin plus paclitaxel
  - Cisplatin plus pemetrexed
  - Cisplatin plus vinorelbine
  - *Cisplatin plus gemcitabine*
- Carboplatin-based combinations
  - Carboplatin plus albumin-bound (nab) -paclitaxel
  - Carboplatin plus paclitaxel
  - Carboplatin plus pemetrexed
  - Carboplatin plus docetaxel
  - *Carboplatin plus gemcitabine*
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, NSCC, and no contraindications to bevacizumab?

**Recommendation A2.a.1**

For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every three weeks is recommended, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, a *known bleeding disorder*, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. *Caution should be exercised in patients with brain metastases.* Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression. *An alternative treatment strategy for patients who are eligible for carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab would include cisplatin or carboplatin plus pemetrexed and maintenance pemetrexed.*

**Recommendation A2.a.2**

There is insufficient evidence (for or against) to recommend pemetrexed in combination with bevacizumab plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with PS 2, NSCC, and negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status?

**Recommendation A2.b**

In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS 2.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with SCC, negative or unknown EGFR-sensitizing mutation and ALK gene rearrangement status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A3**

Patients with the characteristics listed in Clinical Question A3 and with SCC histology should be offered the following options:

- Cisplatin-based combinations
  - Cisplatin plus docetaxel
  - Cisplatin plus gemcitabine
  - Cisplatin plus paclitaxel
  - Cisplatin plus vinorelbine
- Carboplatin-based combinations
  - Carboplatin plus gemcitabine
  - Carboplatin plus paclitaxel
  - Carboplatin plus nab-paclitaxel
  - Carboplatin plus docetaxel
- Nonplatinum doublets

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, SCC, and PS 2?

**Recommendation A3.a**

In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent chemotherapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3.a.



What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with an EGFR-sensitizing mutation and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A4**

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and a sensitizing *EGFR* mutation, first-line afatinib, erlotinib, or gefitinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with ALK gene rearrangement and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A5**

If patients have stage IIIB/IV NSCLC and *ALK* rearrangements, first-line crizotinib is recommended.

What is the most effective first-line therapy for patients with stage IIIB/IV NSCLC with *ROS1* rearrangement, no *ALK* gene rearrangement, negative or unknown *EGFR*-sensitizing mutation status, and PS 0 to 1 or possibly PS 2?

**Recommendation A6**

If patients have stage IIIB/IV NSCLC with *ROS1* rearrangement, single-agent crizotinib is recommended, because it has shown some results indicating improved response rate and duration of response.

---

**Hanna et al., 2017 [5].**

*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*

Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

To provide evidence-based recommendations updating the 2015 ASCO guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer (NSCLC).

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

The ASCO NSCLC Expert Panel made recommendations based on a systematic review of randomized controlled trials from February 2014 to December 2016 plus the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care’s update of a previous ASCO search.

LoE/GoR

- Recommendations reflect high, moderate, or low confidence that the recommendation reflects the net effect of a given course of action. The use of words like “must,” “must not,” “should,” and “should not” indicates that a course of action is recommended or not recommended for either most or many patients, but there is latitude for the treating physician to select other courses of action in individual cases.

## Recommendations

### General recommendations: Which patients with stage IV NSCLC should be treated with chemotherapy?

- Recommendation A1.a. (from 2015): For patients with performance status (PS) of 0 or 1 receiving chemotherapy (italicized words added in 2017), a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment.
- Recommendation A1.b. (from 2015): Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended.

### (...) Squamous cell carcinoma: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with squamous cell carcinoma, negative or unknown tumor EGFR-sensitizing mutation or ALK or ROS1 gene rearrangement status, and PS of 0 or 1 (or possibly PS of 2)?

Recommendation A3. (2017): Treatment options include:

- For patients with high PD-L1 expression (TPS  $\geq$  50%), single-agent pembrolizumab should be used in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- There are insufficient data to recommend other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting.
- For patients with low (TPS, 50%) or unknown PD-L1 expression, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based, two-drug combinations as outlined in the 2015 update (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong) or non-platinum-based, two-drug therapy as outlined in the 2015 update for patients not deemed candidates for platinum-based therapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).
- For patients with stage IV squamous NSCLC receiving cisplatin and gemcitabine, the Panel neither recommends for nor recommends against the addition of necitumumab to chemotherapy (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak).

Recommendation A3. (2015):

- Cisplatin-based combinations
  - Cisplatin and docetaxel
  - Cisplatin and paclitaxel
  - Cisplatin and gemcitabine
  - Cisplatin and vinorelbine
- Carboplatin-based combinations

- Carboplatin and nanoparticle albumin-bound paclitaxel
- Carboplatin and paclitaxel
- Carboplatin and gemcitabine
- Carboplatin and docetaxel
- Nonplatinum doublets

Squamous cell carcinoma and PS of 2: What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with negative or unknown EGFR/ALK status, squamous cell carcinoma, and PS of 2?

- In the context of shared decision-making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question above (no substantive change from 2015).

General recommendations ( EGFR positive): What is the most effective first-line therapy for patients with stage IV NSCLC with a tumor EGFR-sensitizing mutation and PS of 0 to 2?

- Recommendation A4. If patients have stage IV NSCLC and a sensitizing EGFR mutation, the following are first-line options:
  - Afatinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
  - Erlotinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)
  - Gefitinib (Type: evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong)

There is no change from 2015.

## **Wauters et al., 2013 [8].**

*Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*

Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Provides recommendations based on current scientific evidence both for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with lung cancer.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

The KCE guideline is drawn up according to highly codified principles, based on scientific information regularly updated from the international literature. KCE analyses clinical practices in current use on the basis of existing recommendations. This guideline was developed using a standard methodology based on a systematic review of the evidence.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- A test search in OVID Medline for guidelines on lung cancer (2001-2011) revealed more than 1000 hits. It was consequently decided to deploy restrictions on language (English, Dutch, French) and date (2009 – current date). All searches for guidelines were run on 20 February 2012.

## LoE/GoR

- GRADE methodology

Table 1 – Levels of evidence according to the GRADE system

Quality level	Definition	Methodological Quality of Supporting Evidence		
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect	RCTs without important limitations or overwhelming evidence from observational studies		
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different	RCTs with important limitations (inconsistent results, methodological flaws, indirect, or imprecise) or exceptionally strong evidence from observational studies		
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect	RCTs with very important limitations or observational studies or case series		
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of the effect			

Source of body of evidence	Initial rating of quality of a body of evidence	Factors that may decrease the quality	Factors that may increase the quality	Final quality of a body of evidence
Randomized trials	High	1. Risk of bias 2. Inconsistency	1. Large effect 2. Dose-response	High (⊕⊕⊕⊕) Moderate (⊕⊕⊕⊖)
Observational studies	Low	3. Indirectness 4. Imprecision 5. Publication bias	3. All plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect or would suggest a spurious effect if no effect was observed	Low (⊕⊕⊖⊖⊖) Very low (⊕⊖⊖⊖⊖)

## Recommendations

### Treatment of metastatic (stage cIV) and recurrent NSCLC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
The use of chemotherapy in patients with stage IV NSCLC with WHO/ECOG/Zubrod performance status (PS) of 0 or 1 and (based on clinical judgement) in some cases PS 2 is recommended.	strong	high
Maximal efforts should be made to determine the epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status, using a sensitive and validated method, in all non-squamous NSCLC or in never/very light smokers with mixed squamous/non-squamous NSCLC. It is recommended to use EGFR - tyrosine kinase inhibitors (EGFR TKI) as first-line treatment of patients with advanced EGFR mutation positive non-squamous NSCLC because of the better tolerance.	strong	moderate
If no EGFR TKI is given as first-line treatment in EGFR mutation positive NSCLC, a EGFR TKI should be offered thereafter, either as switch maintenance or at progression as second-line treatment.	strong	moderate
In the presence of the equipoise in efficacy for proven wild-type EGFR carriers, issues as residual and expected toxicity, patient preference and societal drug cost are of importance in the decision to administer second line treatment. Pending the publication of further data, the use of TKI's in second or third line should be restricted to either those patients in whom an activating EGFR mutation is present but was not yet treated with a TKI, or those patients who are not considered for further chemotherapy and whose EGFR mutational status could not be determined despite maximal efforts.	strong	very low
In patients with a WHO performance status of 0 or 1, evidence supports the use of a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over non-platinum combinations	strong	high
because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Non-platinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy.		
In these patients, the choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that can be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine.	weak	low
Pemetrexed is preferred to gemcitabine in patients with non-squamous NSCLC. Pemetrexed use should be restricted to non-squamous NSCLC in any line of treatment.	strong	low

#### Hintergrund:

(...) 5.3.2.4. Which doublet therapy?: The ASCO guideline<sup>4</sup> considers the choice of either cisplatin or carboplatin acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. Some cisplatin-based combinations lead to better outcomes than others. Observations that docetaxel/cisplatin was superior to vinorelbine/cisplatin in a general NSCLC population, that pemetrexed/cisplatin was superior to gemcitabine/cisplatin for patients with non-squamous NSCLC, and that gemcitabine/cisplatin was superior to pemetrexed/cisplatin for patients with squamous NSCLC were based on individual clinical trials or retrospective (although pre-planned) subgroup analyses. They consider that these data are not sufficient to narrow down the selection of a platinum-based doublet to only two choices based on efficacy alone, and

assert that the clinician must often choose one chemotherapy regimen over another based on other factors, including drug schedule and AEs.

The Dutch guideline also considered the evidence insufficient to recommend a specific schedule but does not recommend the combination pemetrexed/cisplatin for patients with squamous NSCLC based on the data above. Third generation cytotoxic agents are superior to second generation, based on a Cochrane review.

(...) Addition of Bevacizumab to doublet chemotherapy: The ASCO guideline<sup>4</sup> considers the addition of bevacizumab to carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced NSCLC as a reasonable clinical option under the following conditions: the patients should have a good performance status (ECOG 0-1), not have brain metastases, no dominant squamous cell histology or hemoptysis and have no history of bleeding diathesis or coagulopathy. The dose of bevacizumab should follow study ECOG 4599, at 15mg/kg.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2018) am 26.11.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Carcinoma, Squamous Cell"/TH,DT] OR [^"Neoplasms, Squamous Cell"/TH,DT]
2	[mh "Lung Neoplasms"/TH,DT]
	[mh "Carcinoma Non-Small-Cell Lung"]
3	#1 AND (#2)
4	(squamous OR adenosquamous):ti,ab,kw
5	(non-small-cell lung OR nonsmall-cell lung OR lung):ti,ab,kw
6	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas*):ti,ab,kw
7	#3 OR {AND #4-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Nov 2013 to Jan 2018

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.11.2018

#	Suchfrage
	(Carcinoma, Squamous Cell/TH] OR Neoplasms, Squamous Cell/TH[majr]) AND Lung Neoplasms/TH)
1	(Carcinoma, Squamous Cell[mh] OR Neoplasms, Squamous Cell/TH[majr]) AND (Lung Neoplasms/TH[majr] OR Carcinoma Non-Small-Cell Lung/TH)
2	squamous[tiab] OR adenosquamous[tiab]
3	lung[tiab] OR non-small cell[tiab] OR nonsmall-cell[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab])
5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.11.2018

#	Suchfrage
1	(Carcinoma, Squamous Cell[mh] OR Neoplasms, Squamous Cell[majr]) AND (Lung Neoplasms[majr] OR Carcinoma Non-Small-Cell Lung/)
2	squamous[tiab] OR adenosquamous[tiab]
3	lung[tiab] OR cell[tiab] OR nsclc[tiab]
4	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR cancer*[tiab])

5	#1 OR (#2 AND #3 AND #4)
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
7	((#6) AND ("2013/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Alberta Provincial Thoracic Tumour Team.** Non-small cell lung cancer stage IV [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2013. [Zugriff: 27.11.2018]. (Clinical practice guideline; Band LU-004, vers. 06). URL: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lu004-nsclc-stage4.pdf>.
2. **Ellis PM, Vella ET, Ung YT, and the Lung Cancer Disease Site Group.** Systemic treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer [online]. 11.2016. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario (CCO); 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. (Evidence-Based Series; Band 7-10, Vers. 3). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=366077>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. August 2017 - Pembrolizumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2017. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03\\_Geltende-Fassung\\_Pembrolizumab\\_nAWG\\_D-274.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-278/2017-08-03_Geltende-Fassung_Pembrolizumab_nAWG_D-274.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. September 2016 - Necitumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15\\_Geltende-Fassung\\_Necitumumab\\_D-221.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-227/2016-09-15_Geltende-Fassung_Necitumumab_D-221.pdf)
5. **Hanna N, Johnson D, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2017;35(30):3484-3515.
6. **Kim BJ, Kim JH, Kim HS.** Survival benefit of immune checkpoint inhibitors according to the histology in non-small-cell lung cancer: A meta-analysis and review. Oncotarget 2017;8(31):51779-51785.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernr. 020-007. Berlin (GER): 2018. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
8. **Wauters I, Robays J, Verleye L, Holdt Henningsen K, Hulstaert F, Berghmans T, et al.** Non-small cell and small cell lung cancer: diagnosis, treatment and follow-up [online]. Brüssel (BEL): Belgian Health Care Knowledge Centre; 2013. [Zugriff: 27.11.2018]. (KCE Report; Band 206). URL: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/page\\_documents/KCE\\_206\\_lung\\_cancer.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_206_lung_cancer.pdf).
9. **Zhang L, Cao F, Wang Y, Wang S, Zhong D.** Antiangiogenic agents combined with chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: overall and histology subgroup-specific meta-analysis. Oncol Res Treat 2014;37(12):710-718.



## **Anhang**

*Abbildung 1: Abbildungsbeschriftung*