



IQWiG-Berichte – Nr. 784

**Pembrolizumab
(nicht plattenepitheliales
NSCLC, Kombinations-
chemotherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-30
Version: 1.0
Stand: 27.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-30

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Vanessa Voelskow
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Petra Kohlepp
- Inga Overesch
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pembrolizumab, Pemetrexed, Carboplatin, Cisplatin, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02039674, NCT02578680, NCT02142738, NCT02220894

Keywords: Pembrolizumab, Pemetrexed, Carboplatin, Cisplatin, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02039674, NCT02578680, NCT02142738, NCT02220894

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	17
2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression < 50 %	18
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	18
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	19
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	37
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	37
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	38
2.3.2.3 Ergebnisse.....	40
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	50
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	57
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	61
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	62
2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression ≥ 50 %	63
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	63
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	64
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	65
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	88
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	88
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	90
2.4.2.3 Ergebnisse.....	91
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	92
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	92

2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	95
2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	97
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	97
2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	97
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)	98
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	98
2.6.3.2	Studienpool	99
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	100
2.6.4.1	Studiendesign und Population	100
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	101
2.6.4.3	Ergebnisse	104
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	104
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	105
2.6.4.3.3	Studienergebnisse	110
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	110
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	111
2.6.5.1	Studiendesign und Population	111
2.6.5.2	Verzerrungspotenzial	112
2.6.5.3	Ergebnisse	114
2.6.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	114
2.6.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	115
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	117
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	117
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)	117
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	117
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	119
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	120
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	120
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	120

2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen..	120
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	120
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	121
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	121
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	121
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	121
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	121
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	125
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	126
3.2.1	Behandlungsdauer	126
3.2.2	Verbrauch	127
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	127
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	128
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	128
3.2.6	Versorgungsanteile	129
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	129
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	131
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	131
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	131
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	132
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	133
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
5	Literatur	137
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	142
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	144
Anhang C	– Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien.....	152
Anhang D	– Ergänzende Darstellung zum Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1).....	154
Anhang E	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	155

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	4
Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	19
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	23
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	29
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie ^a vs. platinbasierter Chemotherapie ^a	31
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	35
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	36
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	38
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	39
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	42
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	52
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	58
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a im Vergleich zu platinbasierte Chemotherapie ^a	61
Tabelle 18: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	64
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	66

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	71
Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	77
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	79
Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	84
Tabelle 24: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	88
Tabelle 25: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	89
Tabelle 26: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	90
Tabelle 27: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	96
Tabelle 28: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	131
Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	132
Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	133
Tabelle 31: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G)..	145
Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G).....	146
Tabelle 33: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G)	147
Tabelle 34: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189)	148
Tabelle 35: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189).....	149
Tabelle 36: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189).....	150
Tabelle 37: Häufige immunvermittelte UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189)	151

Tabelle 38: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie KEYNOTE 021G, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll)	152
Tabelle 39: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie KEYNOTE 189, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll ^b)	152
Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b vs. platinbasierte Chemotherapie ^b (Studie KEYNOTE 042, gesamte Studienpopulation)	153
Tabelle 41: Ergebnisse (EQ-5D-VAS) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	154

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab-Monotherapie	65
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1).....	142
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel vom Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1).....	142
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1)	143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RPFST	Rank Preserving Structural Failure Time
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes UE
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes)
TPS	Tumor Proportion Score

Abkürzung	Bedeutung
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierenden nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Tumormutationen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</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 [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt bei Fragestellung 1 aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed aus.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für das zu bewertende Arzneimittel und die Auswahl des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie
- Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: platinbasierte Chemotherapie

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression < 50 %***Studienpool und Studiencharakteristika***

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 herangezogen.

Bei den Studien KEYNOTE 021G (Kohorte G der Studie KEYNOTE 021) und KEYNOTE 189 handelt es sich jeweils um noch laufende randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die Studie KEYNOTE 021G ist eine offene Studie und es wird Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Studie KEYNOTE 189 ist verblindet und es wird Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen.

In beide Studien wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie gegen das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV war in beiden Studien nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 021G wurden insgesamt 123 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 60) oder mit ausschließlich Carboplatin und Pemetrexed (N = 63) zugeteilt. In die Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 616 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder mit ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Ob eine Patientin bzw. ein Patient als Platinkomponente Cisplatin oder Carboplatin erhielt, wurde von dem Prüfarzt vor Randomisierung entschieden.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht in beiden Studien den Vorgaben der Fachinformation. Die platinbasierte Chemotherapie wurde in den beiden Behandlungsarmen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 jeweils identisch verabreicht und jeweils gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen, bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) (siehe unten). Die Platinkomponente der platinbasierten Chemotherapie wurde in beiden Studien für maximal 4 Zyklen verabreicht. Pemetrexed wurde in der Studie KEYNOTE 189 nach den initialen 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus weiter verabreicht, in der Studie KEYNOTE 021G lag dies im Ermessen des Prüfarztes.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 021G war die objektive Ansprechrate, die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren in der Studie KEYNOTE 021G

das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse (UEs), in der Studie KEYNOTE 189 die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Umsetzung der AM-RL (Arzneimittel-Richtlinie) zur Anwendung von Carboplatin

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin im Off-Label-Use auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, für die eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommt. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 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. 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. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Für die vorliegende Fragestellung 1 ist aus den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC sowie einer PD-L1-Expression < 50 %. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use mit Carboplatin behandelt worden sein. Der pU hat für diese Teilpopulation entsprechende Auswertungen für die beiden Studien KEYNOTE 021G (N = 40) und KEYNOTE 189 (N = 250) im Dossier vorgelegt. Diese Teilpopulation bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

Patientinnen und Patienten in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 konnten aus dem Vergleichsarm protokollgemäß nach einem bestätigten Krankheitsprogress und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Dieser Therapiewechsel entspricht für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % der zugelassenen Anwendung von Pembrolizumab in der Zweitlinie.

In der Studie KEYNOTE 021G hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 7 (35 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab gewechselt. In der Studie KEYNOTE 189 waren es zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 25 (28,4 %) Patientinnen und Patienten.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den Intention-to-treat(ITT)-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) (siehe Fragestellung 2) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigt werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen diesen widersprüchlichen Angaben in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Module 4 B zu nicht plattenepitheliales NSCLC und 4 C zu plattenepitheliales NSCLC) nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 als niedrig eingestuft. Für die in der Studie KEYNOTE 189 erhobenen Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in der

Studie KEYNOTE 021G als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für diesen Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

▪ Verstopfung

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

▪ Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)

In keinem der Endpunkte der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-LC13 (Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen sowie periphere Neuropathie) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungssarmen. Daraus ergibt sich für diese

Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, in der Studie KEYNOTE 189 erhoben über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

In keinem der Endpunkte der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), immunvermittelte SUEs

Für die Endpunkte SUEs und immunvermittelte SUEs liegen für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden

von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen nur verwertbare Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 189 vor. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $> 50\%$

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber Pembrolizumab in der Monotherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.

Für die Intervention wurden die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert. Für den Komparator wurden die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zum Vergleich von Pembrolizumab (Monotherapie) mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert.

Studiencharakteristika

Studien mit der Intervention: KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189

Die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 werden auch für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $< 50\%$) herangezogen. Die Beschreibung der Studiendesigns befindet sich in Fragestellung 1 der Kurzfassung.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich – wie bereits in der Dossierbewertung zum Projekt A17-06 beschrieben – um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Für welche Behandlung eine Patientin bzw. ein Patient geeignet war, wurde vor Randomisierung von einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Auch die für Fragestellung 2 als Brückenkompator relevanten platinbasierten Chemotherapien (Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed) wurden weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen verabreicht bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) (siehe unten). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine noch laufende, randomisierte, offene, kontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war nicht erlaubt. Für welche Behandlungsoption (Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Pemetrexed) eine Patientin bzw. ein Patient im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation. Auch Pemetrexed, das Bestandteil der für Fragestellung 2 als Brückenkompator relevanten platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) war, wurde gemäß den Anforderungen in der Fachinformation verabreicht. Die Platin-komponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Wie für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL bei Anwendung von Carboplatin zu berücksichtigen. Weder für die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189, noch für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie explizit nach den Kriterien der AM-RL eingeschränkt. Daher zieht der pU – wie für die Fragestellung 1 – eine retrospektive Befragung der Prüfarzte heran. 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. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Auch für Fragestellung 2 ist aus den eingeschlossenen Studien jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$. Darüber hinaus mussten wie für Fragestellung 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Carboplatin als Behandlungskomponente gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use behandelt worden sein. Eine weitere Einschränkung der Studienpopulationen ergibt sich für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aus dem verfügbaren Brückenkomparator bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Der pU hat für diese Teilpopulationen jeweils entsprechende Auswertungen für die 4 Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im Dossier vorgelegt. Insgesamt werden aus den 4 Studien 470 Patientinnen und Patienten (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie: 95; Pembrolizumab-Monotherapie: 165; Brückenkomparator [platinbasierte Chemotherapie]: 210) zur Bewertung herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

Ein Unterschied zwischen den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 besteht hauptsächlich im Brückenkomparator: In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 erhielten die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm entweder Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 erhielten alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm nur Carboplatin mit Pemetrexed. Ein weiterer Unterschied besteht bei dem Merkmal Region: In der Studie KEYNOTE 042 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten aus Nicht-EU-Ländern deutlich höher als in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024. Zu der Studie KEYNOTE 021G liegen keine Angaben vor.

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien führen nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Es muss jedoch endpunktspezifisch geprüft werden, welche Auswirkungen diese Unterschiede haben.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

In allen 4 Studien sind Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach einem bestätigten Krankheitsprogress auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Dieser Therapiewechsel entspricht für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) der zugelassenen Anwendung von Pembrolizumab in der Zweitlinie.

In den relevanten Teilpopulationen waren dies in der Studie KEYNOTE 021G 4 (40 %) Patientinnen und Patienten, in der Studie KEYNOTE 189 11 (27,5 %), in der Studie KEYNOTE 024 28 (37,5 %) und in der KEYNOTE 042 16 (18,6 %).

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigen werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen diesen widersprüchlichen Angaben in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Modul 4 B zu nicht plattenepitheliale NSCLC und 4 C zu plattenepitheliale NSCLC) nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien mit niedrig bewertet.

Für die in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 erhobenen Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da somit auf jeder Seite des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen, kann für diese kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. In der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt die Aussagesicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Die Gesamtschau der Datenlage für den indirekten Vergleich ergibt folgendes Bild: Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor bzw. die Endpunkte wurden in den Studien zum Teil nicht erhoben. Lediglich für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs liegen im indirekten Vergleich verwertbare Auswertungen vor. Daher ist trotz grundsätzlicher Eignung der Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Datensituation eine Nutzenbewertung mit einer anschließenden Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht möglich. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigt sich in der Gesamtschau ein positiver Effekt beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), dem keine negativen Effekte gegenüberstehen. Da zum Gesamtüberleben jedoch keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation verfügbar sind, ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</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 [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierenden nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Tumormutationen.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</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 [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt bei Fragestellung 1 aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed aus.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für das zu bewertende Arzneimittel und die Auswahl des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie
- Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: platinbasierte Chemotherapie

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression < 50 %

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (Stand zum 24.01.2019)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (letzte Suche am 08.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (letzte Suche am 09.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (letzte Suche am 10.04.2019)

Durch die Überprüfung wurde neben den vom pU bereits identifizierten Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 021G (021G ^c)	ja	ja	nein
KEYNOTE 189 (189 ^c)	ja	ja	nein
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool beinhaltet die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
021G	RCT, offen, parallel	Kohorte G1: Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IIIB oder IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	Kohorte G1: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie (N = 60) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 63) davon relevante Teilpopulation ^e : ▪ Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierter Chemotherapie (n = 20) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (n = 20)	▪ Screening (KEYNOTE 021): bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung (Kohorte G1): bis zur Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung (Kohorte G1)^g: maximal bis zum Tod	26 Zentren in 2 Ländern: Taiwan und USA Kohorte G1: 12/2014–laufend 1. Datenschnitt: 08/2016 (präspezifiziert: primäre Analyse) 2. Datenschnitt: 05/2017 (post hoc: auf Anfrage der EMA)	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
189	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und einem ECOG-PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie^h (N = 410) ▪ platinbasierte Chemotherapie^h (N = 206) davon relevante Teilpopulation^e: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie^h (n = 162) ▪ platinbasierte Chemotherapie^h (n = 88)	▪ Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zur Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin/ bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung^g: maximal bis zum Tod	143 Zentren in 16 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada Niederlande, Österreich, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2016–laufend Datenschnitt: 11/2017 (präspezifiziert, 1. Interimsanalyse) Finale Analyse geplant nach ca. 416 Todesfällen	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

- a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
- b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- c: Die anderen Kohorten der Studie KEYNOTE 021 sind für die Bewertung nicht relevant.
- d: ohne vorangehende systemische Therapie des NSCLC-Stadiums IIIB bzw. IV
- e: Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %, und die gemäß der Ergebnisse der TPC-Befragung des pU entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin behandelt wurden.
- f: Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE 021G) bzw. in beiden Armen (KEYNOTE 189) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass keine Patientin und kein Patient (KEYNOTE 189) bzw. in der gesamten Studienpopulation nur < 5 % (eigene Berechnung) der Patientinnen und Patienten (KEYNOTE 021G) die „second course phase“ erreicht haben.
- g: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
- h: Cisplatin oder Carboplatin (im Ermessen des Prüfers vor Randomisierung festgelegt) + Pemetrexed
- AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
021G	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie für: ▪ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen für mindestens 4 Zyklen, danach war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed alle 3 Wochen im Ermessen des Prüfarztes	carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie: ▪ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen für mindestens 4 Zyklen, danach war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed alle 3 Wochen im Ermessen des Prüfarztes
Dosisanpassungen bei Toxizitäten ▪ für Carboplatin und Pemetrexed gemäß Fachinformation ▪ für Pembrolizumab nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) Vorbehandlung ▪ adjuvante Therapie > 1 Jahr vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie Stadium IIIB und IV des NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ operative Eingriffe und Strahlentherapien zur Tumorkontrolle ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide (> 7 Tage) ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie ▪ Phenytoin (während Carboplatin)		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
189	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + platinbasierte Kombinationschemotherapie: ▪ Cisplatin 75 mg/m² i. v. (ca. 30 Minuten nach Pemetrexed Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder ▪ Carboplatin^b AUC 5 mg/ml/min i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen	Placebo für Pembrolizumab (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + platinbasierte Kombinationschemotherapie: ▪ Cisplatin 75 mg/m² i. v. (ca. 30 Minuten nach Pemetrexed Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder ▪ Carboplatin^b AUC 5 mg/ml/min i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen
Dosisanpassungen bei Toxizitäten: ▪ für Cisplatin bzw. Carboplatin und Pemetrexed gemäß Protokoll erlaubt ▪ für Pembrolizumab nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) Vorbehandlung ▪ Patientinnen und Patienten, die zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, durften an der Studie teilnehmen, wenn die Therapie ≥ 12 Monate vor Diagnose der metastasierenden Erkrankung abgeschlossen wurde Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Behandlung Stadium IV des NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ Strahlentherapien ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide (> 7 Tage) ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie ▪ Phenytoin (während Cisplatin / Carboplatin)		
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Die Carboplatin Dosis sollte 750 mg nicht überschreiten. AUC: Area under the curve; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Studie KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189

Bei den Studien KEYNOTE 021G (Kohorte G der Studie KEYNOTE 021) und KEYNOTE 189 handelt es sich jeweils um noch laufende randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudien mit ähnlichem Studiendesign. Die Studie KEYNOTE 021G ist eine offene Studie und es wird Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Studie KEYNOTE 189 ist verblindet und es wird Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen.

In beide Studien wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 021G umfassten zusätzlich Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB. Eine vorangegangene systemische Therapie gegen das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV war in beiden Studien nicht erlaubt. Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie KEYNOTE 189 unter Verwendung eines Dako-Immunhistochemie-Kits bestimmt, in der Studie KEYNOTE 021G ebenfalls mittels Immunhistochemie, jedoch finden sich keine Angaben zu dem verwendeten Kit. Dabei wurde jeweils der Tumor Proportion Score (TPS) bestimmt, der den prozentualen Anteil von lebenden Tumorzellen angibt, deren Membran teilweise oder komplett angefärbt sind. In der vorliegenden Dossierbewertung bezieht sich die angegebene PD-L1-Expression, sofern nicht anders angegeben, auf die Auswertung mit TPS.

In die Studie KEYNOTE 021G wurden insgesamt 123 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 60) oder mit ausschließlich Carboplatin und Pemetrexed (N = 63) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ / $< 1\%$).

In die Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 616 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder mit ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Ob eine Patientin bzw. ein Patient als Platinkomponente Cisplatin oder Carboplatin erhielt, wurde von dem Prüfarzt vor Randomisierung entschieden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Entscheidung für eine Platinkomponente (Cisplatin / Carboplatin), der PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ / $< 1\%$) und dem Raucherstatus (nie / ehemals und aktiv).

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht in beiden Studien den Vorgaben der Fachinformation [4]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug in beiden Studien 35 Zyklen. In beiden Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) wurde diese in der gesamten Studienpopulation etwa nur von $< 5\%$ der Patientinnen und Patienten erreicht. Die platinbasierte Chemotherapie wurde in den beiden Behandlungsarmen der Studien KEYNOTE 021G

und KEYNOTE 189 jeweils identisch verabreicht und jeweils gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen [5,6], bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) (siehe unten). Die Platinkomponente der platinbasierten Chemotherapie wurde in beiden Studien für maximal 4 Zyklen verabreicht. Pemetrexed wurde in der Studie KEYNOTE 189 nach den initialen 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus weiter verabreicht, in der Studie KEYNOTE 021G lag dies im Ermessen des Prüfarztes. In der gesamten Studienpopulation der KEYNOTE 021G erhielten insgesamt 92 (76,0 %) der Patientinnen und Patienten ≥ 5 Zyklen von Pemetrexed (Interventionsarm: N = 50 [84,8 %]; Vergleichsarm: N = 42 [67,7 %]). In der Studie KEYNOTE 189 erhielten in der gesamten Studienpopulation insgesamt 445 (73,3 %) der Patientinnen und Patienten ≥ 5 Zyklen von Pemetrexed (Interventionsarm: N = 310 [76,5 %]; Vergleichsarm: N = 135 [66,8 %]).

Die Patientinnen und Patienten wurden in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Behandlungsabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten in beiden Studien aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Ansonsten gab es keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien. In der Studie KEYNOTE 189 lag in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie, die außerhalb des Studienprotokolls verabreicht wurde, im Interventionsarm bei 30,5 % (N = 125) und im Vergleichsarm bei 20,9 % (N = 43) (siehe Tabelle 39). Zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll waren aus dem Vergleichsarm 67 (32,5 %) Patientinnen und Patienten gewechselt. In der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 021G lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer anderen antineoplastischen Folgetherapie als Pembrolizumab (Monotherapie) im Interventionsarm bei 47,5 % (N = 28) und im Vergleichsarm bei 45,9 % (N = 17) (siehe Tabelle 38). Zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll waren aus dem Vergleichsarm zu diesem Zeitpunkt 25 (39,7 %) Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation gewechselt. Für die relevanten Teilpopulationen der beiden Studien liegen keine Angaben zu den Folgetherapien vor.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 021G war die objektive Ansprechrate, die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren in der Studie KEYNOTE 021G das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse (UEs), in der Studie KEYNOTE 189 die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel [7] für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerations-zytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) [3] kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patientinnen und Patienten mit

fortgeschrittenem nicht kleinzelligem NSCLC verordnet werden. Dabei ist die Anwendung gemäß der Richtlinie für solche Patientinnen und Patienten geeignet, für die eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommt. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren [3].

In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G 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 TPC-Population bezeichnet (vom pU als TPC Survey Population bezeichnet). In der Studie KEYNOTE 189 wurden die Patientinnen und Patienten bereits vor der Randomisierung von dem Prüfarzt den Platinkomponenten Cisplatin und Carboplatin patientenindividuell zugeteilt. Für die Studie KEYNOTE 021G stand nur Carboplatin als Behandlungsoption zur Verfügung. Die Ergebnisse der Befragung von Prüferinnen bzw. Prüfärzten zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit Carboplatin präsentiert der pU im Dossier.

Basierend auf diesen Ergebnissen nimmt der pU zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vor, die bei der TPC-Befragung:

- entweder nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten
- oder nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden
- oder nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses oder besseren Sicherheitsprofil jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.

Der pU macht im Dossier zum Teil unklare Angaben zu den Gründen für die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie. Daher verbleibt eine geringe Unsicherheit, ob die Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use in allen Punkten vollständig umgesetzt wurden (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten der TPC-Population, die Kriterien der AM-RL für den Off-

Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Relevante Teilpopulationen für Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %)

Für die vorliegende Fragestellung 1 ist aus den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC sowie einer PD-L1-Expression < 50 %. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use mit Carboplatin behandelt worden sein. Der pU hat für diese Teilpopulation entsprechende Auswertungen für die beiden Studien KEYNOTE 021G (N = 40) und KEYNOTE 189 (N = 250) im Dossier vorgelegt. Diese Teilpopulation bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Es werden diejenigen Datenschnitte herangezogen, für die der pU die Daten in Modul 4 B aufbereitet hat. Für die Studie KEYNOTE 021G handelt es sich dabei um den bisher letzten Datenschnitt vom 31.05.2017, der post hoc auf Anfrage der European Medicines Agency (EMA) erstellt wurde. Von der Studie KEYNOTE 189 wird der bislang einzige Datenschnitt vom 08.11.2017 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine a priori geplante Interimsanalyse nach ca. 373 PFS-Ereignissen.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
021G	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende: alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
189	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende (außer wegen Progression): alle 6 Wochen bis zur Progression ▪ nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In beiden Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (sofern erhoben) sowie Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:

Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie^a vs. platinbasierter Chemotherapie^a

Studie Datenschnitt Charakteristika Kategorie	021G		189	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie	Carboplatin- basierte Chemotherapie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemo- therapie ^a
	N ^b = 20	N ^b = 20	N ^b = 162	N ^b = 88
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	62 (12)	62 (10)	62 (9)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	70 / 30	36 / 64	44 / 56
Ethnie, n (%)				
weiß	15 (75,0)	18 (90,0)	150 (92,6)	81 (92,0)
nicht weiß	5 (25,0)	2 (10,0)	11 (6,8)	7 (8,0)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)
Region, n (%)				
EU	k. A.	k. A.	105 (64,8)	61 (69,3)
nicht EU	k. A.	k. A.	57 (35,2)	27 (30,7)
Raucherstatus, n (%)				
Nieraucher	5 (25,0)	2 (10,0)	21 (13,0)	14 (15,9)
ehemalig	11 (55,0)	14 (70,0)	108 (66,7)	54 (61,4)
aktiv	4 (20,0)	4 (20,0)	33 (20,4)	20 (22,7)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)				
0	8 (40,0)	12 (60,0)	78 (48,1)	42 (47,7)
1	11 (55,0)	8 (40,0)	84 (51,9)	46 (52,3)
2	1 (5,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Krankheitsstadium, n (%)				
IIIB	0 (0)	0 (0)	3 (1,9)	1 (1,1)
IV	20 (100,0)	20 (100,0)	159 (98,1)	87 (98,9)
Metastasierung, n (%)				
M0	0 (0)	1 (5,0)	2 (1,2)	1 (1,1)
M1	5 (25,0)	4 (20,0)	2 (1,2)	0 (0)
M1A	6 (30,0)	4 (20,0)	57 (35,2)	28 (31,8)
M1B	9 (45,0)	9 (45,0)	101 (62,3)	59 (67,0)
MX	0 (0)	2 (10,0)	0 (0)	0 (0)
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]				
Mittelwert (SD)	10,3 (18,3)	13,6 (32,6)	6,3 (12,4)	6,8 (13,2)
Median [Min; Max]	2,1 [0,9; 64,6]	2,0 [0,9; 144,6]	1,7 [0,2; 64,9]	1,5 [0,5; 62,8]

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie^a vs. platinbasierter Chemotherapie^a
(Fortsetzung)

Studie Datenschnitt Charakteristika Kategorie	021G		189	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie	Carboplatin- basierte Chemotherapie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemo- therapie ^a
	N ^b = 20	N ^b = 20	N ^b = 162	N ^b = 88
Tumorgröße zu Studienbeginn [mm]				
Mittelwert (SD)	61,6 (45,5)	83,5 (52,0)	97,6 (72,6)	105,3 (55,9)
Median [Min; Max]	45,0 [13,0; 185,0]	62,0 [17,0; 179,0]	75,5 [13,0; 419,7]	90,7 [21,1; 256,1]
Hirnmetastasen, n (%)				
ja	5 (25,0)	1 (5,0)	20 (12,3)	12 (13,6)
nein	15 (75,0)	19 (95,0)	142 (87,7)	76 (86,4)
Histologie, n (%)				
Adenokarzinom	19 (95,0)	15 (75,0)	154 (95,1)	86 (97,7)
nicht weiter spezifiziert	1 (5,0)	4 (20,0)	5 (3,1)	1 (1,1)
andere	0 (0)	1 (5,0)	3 (1,9)	1 (1,1)
vorangegangene Therapien, n (%)				
adjuvante/neo-adjuvante: Vortherapie	3 (15,0)	0 (0)	6 (3,7)	8 (9,1)
Platin-Chemotherapie, n (%)				
Cisplatin	–	–	75 (46,3)	41 (46,6)
Carboplatin	10 (100)	10 (100)	87 (53,7)	47 (53,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A. ^c
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant c: Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich				

Insgesamt sind die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen sowohl zwischen den Studien als auch jeweils zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Einzelstudien hinreichend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 waren im Mittel 62 Jahre alt und insgesamt knapp überwiegend männlich sowie deutlich überwiegend weiß. Die Patientinnen und Patienten befanden sich nahezu alle im Krankheitsstadium IV und hatten

mehrheitlich keine Hirnmetastasen. Die Zeit seit der initialen Diagnose lag im Median ca. 1,5 bis 2 Monate zurück.

Der Hauptunterschied zwischen den Studien ist auf die bereits in Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen unterschiedlichen Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie zurückzuführen. Während die Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 189 sowohl Carboplatin als auch Cisplatin als Platinkomponente zur Chemotherapie erhalten konnten, bekamen in der Studie KEYNOTE 021G alle Patientinnen und Patienten Carboplatin.

Therapiewechsel nach Krankheitsprogression vom Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

Wie in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben, konnten in den beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm nach Krankheitsprogression und bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Diese Behandlung ist für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der vorliegenden Therapielinie eine zugelassene Therapie [8]. In den relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 hatten im Kontrollarm nicht alle Patientinnen und Patienten eine PD-L1 Expression $\geq 1\%$ (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 1\%$: KEYNOTE 021G: 30 %; KEYNOTE 189: 48 %).

In der Studie KEYNOTE 021G hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 7 (35 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab gewechselt. In der Studie KEYNOTE 189 waren es zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 25 (28,4 %) Patientinnen und Patienten. In beiden Studien wechselten in den relevanten Teilpopulationen auch Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab und somit auf eine nicht zugelassene Folgetherapie.

Der pU legt Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapiewechsel vor (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3). Aus den Abbildungen geht hervor, dass der Großteil dieser Therapiewechsel im Zeitraum zwischen 3 und 12 Monaten (KEYNOTE 189) bzw. 0 und 6 Monaten (KEYNOTE 021G) stattfand. Es haben somit in beiden Studien zu frühen Zeitpunkten jeweils hohe Anteile an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Die vom pU vorgelegten Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind wegen widersprüchlicher Angaben des pU in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Module 4 B zu nicht plattenepitheliales NSCLC und 4 C zu plattenepitheliales NSCLC) nicht interpretierbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) (siehe Fragestellung 2) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigen werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

In den Studienunterlagen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Die in den Studien primär geplanten Analysen zum Gesamtüberleben sind Intention-to-treat(ITT)-Analysen. In den Ergebnistabellen des Dossiers zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) findet sich wie im Dossier zum plattenepithelialen Dossier (Modul 4 C) im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde.

Insgesamt sind die Angaben zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben widersprüchlich. Daher sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich. Aufgrund des teils nicht zugelassenen Therapiewechsels ist außerdem zu überprüfen, ob in den entsprechenden Ereigniszeitanalysen eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expression ($< 1\%$ vs. $\geq 1\%$) vorliegt.

Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemotherapie ^a
021G	N = 19	N = 19
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	10,1 [0,7; 22,6]	3,4 [0,0; 25,0]
Mittelwert (SD)	10,5 (6,4)	6,2 (7,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,1 [1,1; 29,0]	13,3 [0,3; 26,5]
Mittelwert (SD)	17,2 (7,9)	13,4 (9,2)
Morbidität		nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität		nicht erhoben
Nebenwirkungen (SUEs)		keine verwertbaren Daten
189	N = 161	N = 87
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	6,1 [0,0; 19,6]	4,2 [0,0; 17,3]
Mittelwert (SD)	6,9 (4,6)	5,5 (4,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	10,1 [0,6; 19,6]	9,8 [0,7; 19,8]
Mittelwert (SD)	10,4 (4,3)	9,6 (4,7)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)		keine verwertbaren Daten
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

In der Studie KEYNOTE 021G war die Behandlungsdauer im Interventionsarm mit ca. 10 Monaten fast 3-mal so lang wie im Vergleichsarm mit ca. 3 Monaten. Die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben war im Interventionsarm ebenfalls deutlich länger als im Vergleichsarm.

In der Studie KEYNOTE 189 war die Behandlungsdauer im Interventionsarm mit ca. 6 Monaten ebenfalls deutlich länger als im Vergleichsarm mit ca. 4 Monaten. Allerdings ist in dieser Studie die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben mit ca. 10 Monaten in beiden Armen etwa gleich lang. Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Kategorie Nebenwirkungen fehlen Angaben zu den

Beobachtungszeiten für den Interventions- und Vergleichsarm, bzw. die Angaben waren nicht verwertbar.

Der pU macht in seinem Dossier Angaben zur Beobachtungsdauer von SUEs in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189. Diese sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar, da Therapiewechsler vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels berücksichtigt wurden. Wie bereits weiter oben beschrieben ist in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 jeweils eine relevante Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Die Monotherapie mit Pembrolizumab sollte 21 Tage nach Abbruch der Therapie im Vergleichsarm beginnen. Mit dem Beginn der neuen Therapie endete die Nachbeobachtung für die Therapiewechsler im Vergleichsarm. Die Nachbeobachtung des Endpunkts SUE war aber für 90 Tage geplant. Somit fehlen Informationen für die Therapiewechsler von über 2 Monaten (siehe auch Abschnitt 2.3.2.2).

Darüber hinaus legt der pU für beide Studien keine Angaben zu den Therapieabbruchgründen für die relevante Teilpopulation vor.

Für diejenigen Endpunkte, für die keine Angaben zu den Beobachtungsdauern vorliegen, wird angenommen, dass für diese jeweils zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer der entsprechenden Studie besteht, da deren Nachbeobachtung begrenzt war (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
021G	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
189	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich für die Studie KEYNOTE 021G durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - immunvermittelte UEs, SUEs, und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte stimmt mit der Auswahl des pU überein. Allerdings stellt der pU im Dossier weitere Endpunkte ergänzend dar (siehe Abschnitt 2.6.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
021G	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
189	nein ^b	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^b

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
021G	N	– ^b	– ^c	– ^c	– ^c	– ^b	H ^d	H ^e	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b
189	N	– ^b	H ^f	– ^b	H ^f	– ^b	N ^g	H ^e	H ^e	– ^b	H ^e	– ^b

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilopulation vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
c: Endpunkt nicht erhoben
d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
e: fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer für den Interventionsarm und den Kontrollarm
f: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 Prozentpunkte) in der relevanten Teilopulation, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen in der relevanten Teilopulation
g: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.6.4.2).
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, immunvermittelte SUEs und für weitere spezifische UEs liegen für beide Studien keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2). Dies gilt auch für die immunvermittelten UEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 021G. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 021G nicht erhoben, für die Studie KEYNOTE 189 liegen zum Gesundheitszustand keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse. Für alle weiteren Endpunkte beider Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189), abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies wird im Folgenden, geordnet nach Endpunktkategorie, begründet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die nur in der Studie KEYNOTE 189 erhoben wurden, wird zum einen aufgrund jeweils hoher Anteile an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden als hoch eingestuft. Zum anderen gab es in den Studienverläufen jeweils einen sinkenden Rücklauf von Fragebogen.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in der Studie KEYNOTE 021G aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189), immunvermittelte UEs (nur Studie KEYNOTE 189) und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur Studie KEYNOTE 189) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Angaben zur Beobachtungsdauer als hoch eingeschätzt. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte als niedrig ein.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression $< 50\%$ im Vergleich mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die den Metaanalysen zugrunde liegenden Kaplan-Meier-Kurven legt der pU für die relevante Teilpopulation zu den eingeschlossenen Endpunkten mit verwertbaren Auswertungen nicht vor. Für die Endpunkte zur Symptomatik, die ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben wurden, legt der pU nur dann Kaplan-Meier-Kurven vor, wenn sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) legt der pU für die relevanten Teilpopulationen zu allen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und immunvermittelten UEs Effektschätzungen aus Ereigniszeitanalysen vor. Auf Ebene des bevorzugten Begriffs (PTs) nach MedDRA liegen weder für die Einzelstudien noch für die Metaanalyse Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor. Zu PTs werden Ereignisraten nur dann dargestellt, wenn die zugehörige SOC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse zeigt und bestimmte Schwellenwerte für

die Häufigkeiten erreicht werden. Aufgrund dessen sind Ergebnisse zu häufigen Nebenwirkungen nur auf SOC-Ebene in Anhang B dargestellt. Auf eine Darstellung der häufigen PTs wird infolge der Unvollständigkeit verzichtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben			keine verwertbaren Auswertungen		
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^c					
Dyspnoe	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,4 [3,5; 19,5] 62 (38,5)	86	5,1 [2,8; 9,0] 38 (44,2)	0,88 [0,58; 1,35]; 0,564
Fatigue	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	1,4 [1,1; 2,1] 88 (54,7)	86	1,4 [0,8; 1,6] 57 (66,3)	0,73 [0,52; 1,03]; 0,071
Schlaflosigkeit	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [8,0; n. b.] 49 (30,4)	86	4,1 [2,6; n. b.] 34 (39,5)	0,71 [0,45; 1,12]; 0,140
Schmerzen	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	5,3 [2,5; 8,3] 71 (44,1)	86	2,6 [1,5; 5,3] 43 (50,0)	0,77 [0,52; 1,14]; 0,195
Appetitverlust	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	7,2 [4,9; n. b.] 60 (37,3)	86	6,9 [2,8; n. b.] 33 (38,4)	1,02 [0,66; 1,58]; 0,917
Diarrhö	Endpunkt nicht erhoben				
021G	Endpunkt nicht erhoben				
189	161	n. e. [5,2; n. b.] 49 (30,4)	86	11,3 [4,8; n. b.] 28 (32,6)	0,92 [0,57; 1,48]; 0,718

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	2,1 [1,4; 4,9] 79 (49,1)	86	1,6 [1,4; 5,3] 46 (53,5)	0,94 [0,65; 1,37]; 0,748
Verstopfung					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	9,7 [8,0; n. b.] 54 (33,5)	86	2,5 [1,6; 9,0] 42 (48,8)	0,59 [0,38; 0,90]; 0,013
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^c					
Dyspnoe					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	2,1 [1,4; 2,9] 92 (57,1)	86	2,6 [1,7; 3,7] 47 (54,7)	1,13 [0,78; 1,61]; 0,521
Schmerzen (Thorax)					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	12,1 [8,0; 19,5] 46 (28,6)	86	11,8 [7,4; n. b.] 21 (24,4)	1,11 [0,65; 1,91]; 0,694
Schmerzen (Arm / Schulter)					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	n. e. [11,1; n. b.] 40 (24,8)	86	n. e. [3,6; n. b.] 25 (29,1)	0,75 [0,45; 1,25]; 0,265
Schmerzen (andere)					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	7,6 [4,3; n. b.] 60 (37,3)	86	3,0 [2,6; 8,6] 38 (44,2)	0,71 [0,46; 1,09]; 0,116
Husten					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	15,2 [5,4; 15,6] 53 (32,9)	86	11,5 [4,1; n. b.] 27 (31,4)	1,04 [0,65; 1,67]; 0,863

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Bluthusten					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	n. e. 7 (4,3)	86	n. e. 7 (8,1)	0,45 [0,16; 1,31]; 0,144
Alopezie					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	3,1 [2,1; n. b.] 67 (41,6)	86	11,3 [4,8; n. b.] 29 (33,7)	1,33 [0,85; 2,10]; 0,215
Dysphagie					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	n. e. [11,5; n. b.] 31 (19,3)	86	11,8 [7,4; n. b.] 21 (24,4)	0,72 [0,41; 1,26]; 0,249
Mundschmerzen					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	7,4 [3,1; n. b.] 60 (37,3)	86	n. e. [3,0; n. b.] 26 (30,2)	1,21 [0,75; 1,94]; 0,442
periphere Neuropathie					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	6,0 [3,2; 9,0] 65 (40,4)	86	5,1 [2,9; 11,5] 34 (39,5)	0,84 [0,55; 1,29]; 0,430
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	keine verwertbaren Auswertungen				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^d					
globaler Gesundheitsstatus					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	5,2 [2,3; 9,7] 70 (43,5)	86	4,1 [2,5; 7,0] 40 (46,5)	1,02 [0,68; 1,52]; 0,939

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
emotionale Funktion					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	17,7 [8,0; 17,7] 49 (30,4)	86	12,5 [3,6; n. b.] 30 (34,9)	0,87 [0,55; 1,38]; 0,555
kognitive Funktion					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	5,5 [2,5; 7,4] 73 (45,3)	86	3,6 [2,2; 7,2] 39 (45,3)	0,95 [0,64; 1,42]; 0,809
körperliche Funktion					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	5,2 [2,7; 7,8] 75 (46,6)	86	2,9 [2,1; 4,9] 45 (52,3)	0,84 [0,57; 1,23]; 0,369
Rollenfunktion					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	3,1 [1,7; 7,8] 74 (46,0)	86	2,7 [1,9; 5,0] 43 (50,0)	0,90 [0,62; 1,33]; 0,605
soziale Funktion					
021G				Endpunkt nicht erhoben	
189	161	2,1 [1,6; 4,8] 87 (54,0)	86	1,9 [1,4; 3,4] 47 (54,7)	0,90 [0,63; 1,30]; 0,579
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
021G	19	0,1 [0,1; 0,3] 19 (100,0)	19	0,1 [0,1; 0,3] 18 (94,7)	–
189	161	0,1 [0,1; 0,1] 161 (100,0)	87	0,1 [0,1; 0,1] 85 (97,7)	–

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
021G	19	8,2 [2,8; 17,1] 12 (63,2)	19	3,0 [0,7; n. b.] 10 (52,6)	0,68 [0,28; 1,65]; 0,398 ^e
189	161	3,9 [2,8; 5,7] 96 (59,6)	87	3,4 [2,1; 4,1] 64 (73,6)	0,75 [0,54; 1,02]; 0,071 ^e
Gesamt	0,74 [0,55; 0,9957]; 0,047 ^f				
Abbruch wegen UEs					
021G	19	n. e. [11,8; n. b.] 3 (15,8)	19	n. e. [3,7; n. b.] 4 (21,1)	0,48 [0,10; 2,16]; 0,336 ^e
189	161	16,3 [16,0; 17,9] 38 (23,6)	87	18,3 [n. b.] 13 (14,9)	1,21 [0,64; 2,28]; 0,561 ^e
Gesamt	1,05 [0,59; 1,87]; 0,859 ^f				
immunvermittelte UEs					
021G	keine verwertbaren Auswertungen				
189	161	n. e. 28 (17,4)	87	16,6 [n. b.] 9 (10,3)	1,46 [0,69; 3,11]; 0,320 ^e
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen				
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
021G	keine verwertbaren Auswertungen				
189	161	n. e. 12 (7,5)	87	n. e. 3 (3,4)	1,82 [0,51; 6,46]; 0,354 ^e
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Auswertungen				

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert.
e: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
f: HR und KI: auf Basis eines gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus als Kovariate, zusätzlich stratifiziert nach Studie; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Euro QoL-5 Dimensions); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte, die sowohl in der Studie KEYNOTE 021G als auch in der Studie KEYNOTE 189 erhoben wurden, maximal Hinweise und für diejenigen Endpunkte, für die ausschließlich aus einer der beiden Studien verwertbare Daten vorliegen, maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für diesen Endpunkt vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidity

Endpunkte der Kategorie Morbidity wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)***Verstopfung***

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)***Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen sowie periphere Neuropathie***

Für die Endpunkte Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen sowie periphere Neuropathie zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, in der Studie KEYNOTE 189 erhoben über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie.

Die Einschätzung zu dem Effekt für diesen Endpunkt entspricht der des pU, der allerdings für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs liegen für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen nur verwertbare Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 189 vor. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Ethnie (weiß, nicht weiß)
- Raucherstatus (nie, ehemals und aktiv)
- Hirnmetastasen (ja, nein)
- PD-L1-Expression (TPS < 1%, TPS $\geq 1\%$)

- Platinkomponente zur Chemotherapie (Cisplatin, Carboplatin)

Für das Merkmal Ethnie liegen Subgruppenanalysen der relevanten Teilpopulation ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, obwohl Subgruppenanalysen für dieses Merkmal in beiden Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) für alle Endpunkte a priori geplant waren. Ansonsten sind für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte außer für die weiteren spezifischen UEs Subgruppenanalysen für die Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 mit der relevanten Teilpopulation vorhanden.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ($p\text{-Wert} < 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
Endpunkt						
Merkmal						
Studie						
Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) ^d						
Dyspnoe						
Alter	Endpunkt nicht erhoben					
021G	Endpunkt nicht erhoben					
189	Endpunkt nicht erhoben					
< 65 Jahre	85	5,78 [2,23; 19,52] 34 (40,0)	54	7,00 [3,58; 11,47] 20 (37,0)	1,60 [0,86; 2,96]	0,138
≥ 65 Jahre	76	7,43 [5,36; 15,57] 28 (36,8)	32	2,53 [1,41; 7,00] 18 (56,3)	0,45 [0,23; 0,88]	0,019
Gesamt					Interaktion:	0,006 ^e
Fatigue						
Raucherstatus	Endpunkt nicht erhoben					
021G	Endpunkt nicht erhoben					
189	Endpunkt nicht erhoben					
nie	21	2,00 [1,41; 8,21] 12 (57,1)	14	0,76 [0,69; 0,89] 12 (85,7)	0,27 [0,10; 0,72]	0,009
ehemals / aktiv	140	1,41 [0,76; 2,14] 76 (54,3)	72	1,48 [1,15; 2,37] 45 (62,5)	0,87 [0,60; 1,27]	0,476
Gesamt					Interaktion:	0,029 ^e
Schlaflosigkeit						
PD-L1-Expression	Endpunkt nicht erhoben					
021G	Endpunkt nicht erhoben					
189	Endpunkt nicht erhoben					
TPS < 1 %	79	5,09 [2,10; n. b.] 30 (38,0)	45	5,32 [2,56; n. b.] 15 (33,3)	1,13 [0,60; 2,15]	0,707
TPS ≥ 1 %	82	n. e. 19 (23,2)	41	3,71 [1,68; n. b.] 19 (46,3)	0,38 [0,19; 0,75]	0,005
Gesamt					Interaktion:	0,022 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) ^d						
Schmerzen (Arm/Schulter)						
Raucherstatus						
021G	Endpunkt nicht erhoben					
189						
nie	21	n. e. [8,21; n. b.] 5 (23,8)	14	2,53 [0,72; 7,62] 7 (50,0)	0,12 [0,02; 0,61]	0,011
ehemals / aktiv	140	n. e. [11,07; n. b.] 35 (25,0)	72	n. e. [5,09; n. b.] 18 (25,0)	0,96 [0,54; 1,70]	0,887
Gesamt					Interaktion:	0,018 ^e
PD-L1-Expression						
021G	Endpunkt nicht erhoben					
189						
TPS < 1 %	79	11,07 [4,86; n. b.] 24 (30,4)	45	n. e. [7;62; n. b.] 9 (20,0)	1,44 [0,65; 3,17]	0,369
TPS ≥ 1 %	82	n. e. 16 (19,5)	41	5,09 [2,10; n. b.] 16 (39,0)	0,35 [0,17; 0,74]	0,006
Gesamt					Interaktion:	0,011 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Nebenwirkungen						
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
PD-L1-Expression						
021G						
TPS < 1 %	10	12,3 [4,1; n. b.] 5 (50,0)	13	3,0 [1,7; n. b.] 7 (53,8)	0,36 [0,10; 1,29] ^f	0,117
TPS ≥ 1 %	9	2,8 [0,1; 8,5] 7 (77,8)	6	n. e. [0,3; n. b.] 3 (50,0)	1,28 [0,32; 5,19] ^f	0,728
189						
TPS < 1 %	79	5,5 [3,2; n. b.] 43 (54,4)	45	2,9 [1,9; 3,9] 36 (80,0)	0,52 [0,33; 0,81] ^f	0,004
TPS ≥ 1 %	82	3,0 [2,1; 4,8] 53 (64,6)	42	3,9 [2,1; 5,8] 28 (66,7)	1,06 [0,67; 1,67] ^f	0,812
Gesamt					Interaktion:	0,012 ^e
TPS < 1 %					0,50 [0,33; 0,76] ^g	0,001
TPS ≥ 1 %					1,08 [0,70; 1,67] ^g	0,736

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a
(Fortsetzung)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus
c: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)
d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
e: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität
f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate
g: auf Basis eines gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30); QLQ-LC-13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1.2), sind auch die Subgruppenanalysen zu den übrigen Endpunkten nicht abschließend interpretierbar. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Morbidity

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe in der Studie KEYNOTE 189 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie zeigt.

Der pU stellt im Dossier die oben beschriebene Effektmodifikation dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue in der Studie KEYNOTE 189 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus vor. Für Nieraucher zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Dahingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit dem Raucherstatus aktiv oder ehemals kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Der pU stellt im Dossier die oben beschriebene Effektmodifikation dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Schlaflosigkeit

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit in der Studie KEYNOTE 189 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expression vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie zeigt.

Der pU stellt im Dossier die oben beschriebene Effektmodifikation dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)

Schmerzen (Arm/Schulter)

Für den Endpunkt Schmerzen (Arm/Schulter) in der Studie KEYNOTE 189 liegen 2 Effektmodifikationen vor. Zum einen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Raucherstatus und zum anderen durch das Merkmal PD-L1-Expression.

Für das Merkmal Raucherstatus zeigt sich für Nieraucher ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Dahingegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit dem Raucherstatus aktiv oder ehemals kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Merkmal PD-L1-Expression zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, während sich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie zeigt.

Der pU stellt im Dossier die oben beschriebene Effektmodifikation dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt basierend auf der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G eine Effektmodifikation durch das Merkmal PD-L1-Expression vor. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, während sich für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Der pU stellt im Dossier die oben beschriebene Effektmodifikation dar, zieht sie jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [9].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Verstopfung

In dem Dossier liegen keine Informationen zur Zuordnung der Schweregradkategorie für den Endpunkt Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) vor. Daher wird der Endpunkt Verstopfung der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)^{d, e}		
Dyspnoe	Median: 7,4 vs. 5,1 HR: 0,88 [0,58; 1,35] p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 1,4 vs. 1,4 HR: 0,73 [0,52; 1,03] p = 0,071	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. 4,1 HR: 0,71 [0,45; 1,12] p = 0,140	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 5,3 vs. 2,6 HR: 0,77 [0,52; 1,14] p = 0,195	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 7,2 vs. 6,9 HR: 1,02 [0,66; 1,58] p = 0,917	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: n. e. vs. 11,3 HR: 0,92 [0,57; 1,48] p = 0,718	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 2,1 vs. 1,6 HR: 0,94 [0,65; 1,37] p = 0,748	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: 9,7 vs. 2,5 HR: 0,59 [0,38; 0,90] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_0 < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^f
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen)^{d, e}		
Dyspnoe	Median: 2,1 vs. 2,6 HR: 1,13 [0,78; 1,61] p = 0,521	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Schmerzen (Thorax)	Median: 12,1 vs. 11,8 HR: 1,11 [0,65; 1,91] p = 0,694	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,75 [0,45; 1,25] p = 0,265	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 7,6 vs. 3,0 HR: 0,71 [0,46; 1,09] p = 0,116	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: 15,2 vs. 11,5 HR: 1,04 [0,65; 1,67] p = 0,863	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,16; 1,31] p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	Median: 3,1 vs. 11,3 HR: 1,33 [0,85; 2,10] p = 0,215	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	Median: n. e. vs. 11,8 HR: 0,72 [0,41; 1,26] p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 7,4 vs. n. e. HR: 1,21 [0,75; 1,94] p = 0,442	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	Median: 6,0 vs. 5,1 HR: 0,84 [0,55; 1,29] p = 0,430	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ 5D- VAS)	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen)^{d, e}		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 5,2 vs. 4,1 HR: 1,02 [0,68; 1,52] p = 0,939	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
emotionale Funktion	Median: 17,7 vs. 12,5 HR: 0,87 [0,55; 1,38] p = 0,555	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 5,5 vs. 3,6 HR: 0,95 [0,64; 1,42] p = 0,809	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 5,2 vs. 2,9 HR: 0,84 [0,57; 1,23] p = 0,369	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 3,1 vs. 2,7 HR: 0,90 [0,62; 1,33] p = 0,605	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 2,1 vs. 1,9 HR: 0,90 [0,63; 1,30] p = 0,579	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median ^g : 3,9-8,2 vs. 3,0-3,4 HR: 0,74 [0,55; 0,9957] p = 0,047 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	Median ^g : n. e.–16,3 vs. n. e.–18,3 HR: 1,05 [0,59; 1,87] p = 0,859	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs		
immunvermittelte UEs	Median ^g : n. e. vs. 16,6 HR: 1,46 [0,69; 3,11] p = 0,320	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median ^g : n. e. vs. n. e. HR: 1,82 [0,51; 6,46] p = 0,354	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen
c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o)
d: Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität basieren ausschließlich auf der Studie KEYNOTE 189, da diese in der Studie KEYNOTE 021G nicht erhoben wurden.
e: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung
f: Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.
g: minimale und maximale Ereignisanteile bzw. Quantile der Zeit bis zum Ereignis bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a im Vergleich zu platinbasierte Chemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigt sich in der Gesamtschau ein positiver Effekt beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), dem keine negativen Effekte gegenüberstehen.

Da zum Gesamtüberleben jedoch keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation verfügbar sind, ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in

Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

KEYNOTE 021G

Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019; 14(1): 124-129.

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; 17(11): 1497-1508.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674>.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02039674>.

Merck Sharp Dohme. A phase 1/2 study of MK-3475 (SCH900475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma: study P021V03MK3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. Pembrolizumab KEYNOTE 021G trial platinum therapy survey [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. A phase 1/2 study of MK-3475 (SCH900475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma: study P021V03MK3475; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

KEYNOTE 189

Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092.

Merck Sharp & Dohme. Study of pemetrexed+platinum chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in participants with first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic non-squamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15.

Merck Sharp & Dohme. Study of pemetrexed+platinum chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in participants with first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02578680>.

Merck Sharp Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+ pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189): study P189V01MK3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. TPC survey: Keynote 189 [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+ pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189): study P189V01MK3475; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression $\geq$ 50 %

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand zum 24.01.2019)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 08.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 10.04.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte

Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert 4 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für diesen vom pU vorgelegten indirekten Vergleich wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie und jeweils 2 RCTs auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkompators damit, dass er im relevanten Anwendungsgebiet für das zu vergleichende Arzneimittel Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab (Monotherapie) RCTs identifiziert hat, die jeweils den gleichen Brückenkompator (eine platinbasierte Chemotherapie) untersuchen. Der Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed ist geeignet, um einen adjustierten indirekten Vergleich mit den eingeschlossenen in Tabelle 18 aufgelisteten Studien durchzuführen.

Tabelle 18: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Intervention vs. Brückenkompator			
KEYNOTE 021G (021G ^c)	ja	ja	nein
KEYNOTE 189 (189 ^c)	ja	ja	nein
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator			
KEYNOTE 024 (024 ^c)	ja	ja	nein
KEYNOTE 042 (042 ^c)	ja	ja	nein
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

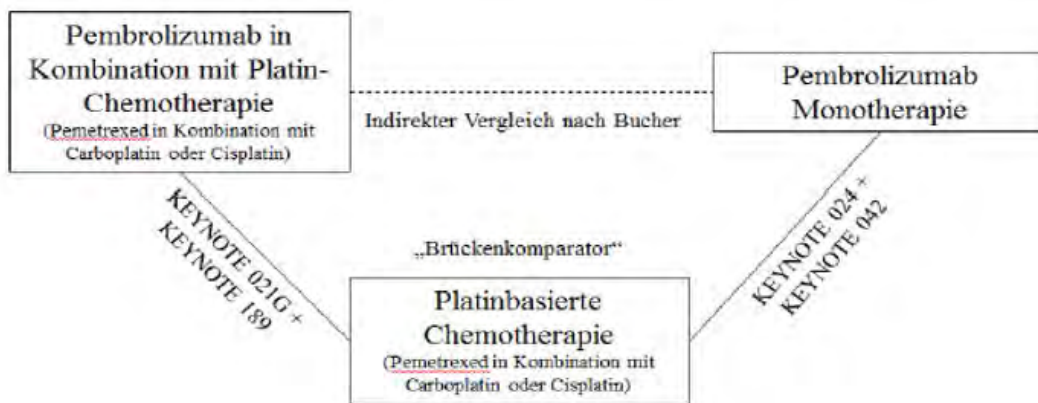


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab-Monotherapie

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 19 und Tabelle 20 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Intervention vs. Brückenkomparator						
021G	RCT, offen, parallel	Kohorte G1^c: Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IIIB oder IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	Kohorte G1^c: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 60) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 63) davon relevante Teilpopulation ^e : ▪ Pembrolizumab in Kombination mit carboplatinbasierte Chemotherapie (n = 10) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (n = 10)	▪ Screening (KEYNOTE 021): bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung (Kohorte G1): bis zur Progression, inakzeptablen Nebenwirkungen, Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung (Kohorte G1): endpunktspezifisch^g, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	26 Zentren in 2 Ländern: Taiwan und USA Kohorte G1^c: 12/2014–laufend 1. Datenschnitt: 08/2016 (präspezifiziert: primäre Analyse) 2. Datenschnitt: 05/2017 (post hoc: auf Anfrage der EMA)	primär: objektive Ansprechrates sekundär: Gesamtüberleben, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Intervention vs. Brückenkomparator						
189	RCT, doppel-blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und einem ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie^h (N = 410) ▪ platinbasierte Chemotherapie^h (N = 206) davon relevante Teilpopulation^e: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie^h (n = 85) ▪ platinbasierte Chemotherapie^h (n = 40)	▪ Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin/ bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung: endpunktspezifisch^g, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	143 Zentren in 16 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Österreich, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2016–laufend Datenschnitt: 11/2017 (präspezifiziert, 1. Interimsanalyse) Finale Analyse geplant nach ca. 416 Todesfällen	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator						
024	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumore (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, und ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab (N = 154) ▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 151) davon relevante Teilpopulation ^{e, i} : ▪ Pembrolizumab (n = 75) ▪ platinbasierte Chemotherapie (n = 74)	▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung: endpunktspezifisch^g, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	142 Zentren in 16 Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA 09/2014–05/2016 ^j	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkompator						
042	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, PD-L1-exprimierende Tumore (TPS $\geq$ 1 %), ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS $\leq$ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab (N = 637) ▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 637) davon relevante Teilpopulation^{e, i}: ▪ Pembrolizumab (n = 90) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (n = 86)	▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f Nachbeobachtung: endpunktspezifisch^g, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam 11/2014–laufend 1. Datenschnitt 26.02.2018 2. Datenschnitt Finale PFS-Analyse: 04.09.2018	primär: Gesamtüberleben sekundär: UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

- a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
- b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- c: Die anderen Kohorten der Studie KEYNOTE 021 sind für die Bewertung nicht relevant.
- d: ohne vorangehende systemische Therapie des NSCLC-Stadiums IIIB bzw. IV (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC-Stadium (KEYNOTE 042)
- e: Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, und die gemäß der Ergebnisse der TPC-Befragung des pU entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin behandelt wurden.
- f: Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) bzw. in beiden Armen (KEYNOTE 189) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass keine Patientin und kein Patient (KEYNOTE 189) bzw. in der gesamten Studienpopulation nur < 5 % der Patientinnen und Patienten (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) die „second course phase“ erreicht haben.
- g: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 21 beschrieben.
- h: Studie KEYNOTE 189: Cisplatin oder Carboplatin (im Ermessen des Prüfers vor Randomisierung festgelegt) + Pemetrexed
- i: Für den indirekten Vergleich wurden die Studienpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die einen Tumor mit nicht plattenepithelialer Histologie im metastasierenden Stadium aufweisen und für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 024) bzw. Carboplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 042) als platinbasierte Chemotherapie festgelegt wurde.
- j: Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (09.05.2016) beendet. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.
- ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Intervention / Brückenkomparator	Vergleich
Intervention vs. Brückenkomparator		
021G	siehe Angaben in Tabelle 7	
189		
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
024	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation)	platinbasierte Kombinationschemotherapie^b für 4 bis 6 Zyklen: ▪ Cisplatin 75 mg/m² i. v. (als 6- bis 8-stündige Infusion) alle 3 Wochen + - Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder ▪ Carboplatin 5 oder 6 mg/ml/min i. v. (AUC-abhängig, als 30- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen + - Pemetrexed 500 mg/m² i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen für mindestens 4 Zyklen, danach war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie die Weiterbehandlung mit Pemetrexed alle 3 Wochen im Ermessen des Prüfarztes und wurde empfohlen Anwendung weitgehend gemäß Fachinformationen
Vorbehandlung: ▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein Nicht erlaubte Vorbehandlung: ▪ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung: ▪ andere Immuntherapien als Pembrolizumab ▪ andere Chemotherapien ▪ operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie ▪ Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren		

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Brückenkomparator	Vergleich
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
042	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen	carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie^c für 4 bis maximal 6 Zyklen: ▪ Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min i. v. als 30- bis 60-minütige Infusion alle 3 Wochen) und ▪ Pemetrexed 500 mg/m² i. v. als 10-minütige Infusion alle 3 Wochen für mindestens 4 Zyklen, danach war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie die Weiterbehandlung mit Pemetrexed alle 3 Wochen im Ermessen des Prüfarztes und wurde empfohlen Dosisanpassungen bei Toxizitäten ▪ für Carboplatin und Pemetrexed gemäß Fachinformation erlaubt ▪ für Pembrolizumab nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) Vorbehandlung ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierenden Erkrankung erfolgt sein Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie Stadium IIIB und IV des NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie ▪ Bisphosphonate und / oder RANKL-Inhibitoren^d
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Paclitaxel. Davon sind für den indirekten Vergleich als Brückenkomparator ausschließlich Cisplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Pemetrexed relevant. c: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Davon ist für den indirekten Vergleich als Brückenkomparator ausschließlich Carboplatin + Pemetrexed relevant. d: Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag. AUC: Area under the curve; i. v.: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RANKL: Receptor Activator of NF-κB; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Studiendesign

Studien mit der Intervention: KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189

Da der pU die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 auch für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % heranzieht, findet sich deren Beschreibung in Abschnitt 2.3.1.2.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich – wie bereits in der Dossierbewertung zum Projekt A17-06 beschrieben [10] – um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: Cisplatin + Gemcitabin, Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin + Gemcitabin, Carboplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Paclitaxel. Für welche Behandlung eine Patientin bzw. ein Patient geeignet war, wurde vor Randomisierung von einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0, 1).

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3) mittels Immunhistochemie bestimmt.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. In der Studie KEYNOTE 024 wurde diese in der gesamten Studienpopulation von keiner Patientin bzw. keinem Patienten erreicht. Auch die für Fragestellung 2 als Brückenkompator relevanten platinbasierten Chemotherapien (Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed) wurden weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen verabreicht [5,6] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) (siehe unten). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE 024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen. Im Behandlungsarm mit

ausschließlich platinbasierter Chemotherapie erhielten 46 (37 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Ansonsten gab es keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien. Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie im Interventionsarm bei 22,7 % und im Vergleichsarm bei 16,6 %. Im Vergleichsarm waren dabei 66 (43,7 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Über diese Angaben hinaus liegen für diesen Datenschnitt keine Informationen zu Folgetherapien vor. Für die relevante Teilpopulation fehlen Angaben zu den Folgetherapien vollständig.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine noch laufende, randomisierte, offene, kontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 / 1), Histologie (plattenepithelial / nicht plattenepithelial), PD-L1-Expression (≥ 50 % vs. 1 bis 49 %) und geografische Region (Ostasien / nicht Ostasien). In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 ≥ 1 % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Für welche Behandlungsoption (Carboplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Pemetrexed) eine Patientin bzw. ein Patient im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einer Prüffärztin bzw. einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3) mittels Immunhistochemie bestimmt.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [8]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen. In der

Studie KEYNOTE 042 wurde diese in der gesamten Studienpopulation etwa nur von < 5 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Auch Pemetrexed, das Bestandteil der für Fragestellung 2 als Brückenkompator relevanten platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) war, wurde gemäß den Anforderungen in der Fachinformation verabreicht [5]. Die Gabe von Carboplatin entspricht den Vorgaben der Fachinformation [11] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) (siehe unten). Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen. In der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 erhielten 196 (52,3 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Ein Wechsel der Behandlung nach Krankheitsprogress von der Vergleichstherapie zu einer Pembrolizumab-Monotherapie war nicht explizit Teil des Studiendesigns. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % (N = 240) und im Vergleichsarm bei 44,0 % (N = 280) (siehe Tabelle 40). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu den Folgetherapien vor.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Eine Beschreibung zur Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin im Off-Label-Use in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G findet sich in Abschnitt 2.3.1.2.

Wie bereits für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) in Abschnitt 2.3.1.2 erläutert, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der AM RL bei Anwendung von Carboplatin zu berücksichtigen. Weder für die Studie KEYNOTE 024, noch für die Studie KEYNOTE 042 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie explizit nach den Kriterien der AM-RL eingeschränkt. Daher zieht der pU – wie für die Fragestellung 1 – eine retrospektive Befragung der Prüfarzte heran (vom pU als TPC-Befragung bezeichnet). Dafür sollte der Prüfarzt die

Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen.

Der pU macht im Dossier zum Teil unklare Angaben zu den Gründen für die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie. Daher verbleibt eine geringe Unsicherheit, ob die Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use in allen Punkten vollständig umgesetzt wurden (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten der TPC-Population, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Relevante Teilpopulationen für Fragestellung 2 (PD-L1-Expression ≥ 50 %)

Auch für Fragestellung 2 ist aus den eingeschlossenen Studien jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression ≥ 50 %. Darüber hinaus mussten wie für Fragestellung 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Carboplatin als Behandlungskomponente gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use behandelt worden sein. Eine weitere Einschränkung der Studienpopulationen ergibt sich für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aus dem verfügbaren Brückenkomparator bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed wie in Abschnitt 2.4.1.1 beschrieben. Der pU hat für diese Teilpopulationen jeweils entsprechende Auswertungen für die 4 Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im Dossier vorgelegt. Insgesamt werden aus den 4 Studien 470 Patientinnen und Patienten (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie: 95; Pembrolizumab-Monotherapie: 165; Brückenkomparator [platinbasierte Chemotherapie]: 210) zur Bewertung herangezogen.

Datenschnitte

Es werden von allen 4 Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) diejenigen Datenschnitte zur Bewertung herangezogen, für die der pU die Daten in Modul 4 aufbereitet hat.

Für die Studien KEYNOTE 189, 021G und 024 ist die jeweilige Entscheidung des pU für einen Datenschnitt nachvollziehbar. Da der pU für Fragestellung 2 von den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 dieselben Datenschnitte heranzieht wie für Fragestellung 1, findet sich die Erläuterung zu diesen Datenschnitten in Abschnitt 2.3.1.2. Bei dem aus der Studie KEYNOTE 024 herangezogenen Datenschnitt handelt es sich um die 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016. Nach diesem Datenschnitt wurde aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm angeboten, auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab zu wechseln. Von der Studie KEYNOTE 042 zieht der pU die 2. Zwischenanalyse nach etwa 38 Monaten nach Studienstart vom 26.02.2018 heran und begründet dies hauptsächlich damit, dass diese Daten auch bei der EMA eingereicht worden seien. Die finale Analyse nach etwa 45 Monaten nach Studienstart vom 04.09.2018 stellt der pU zwar dar, führt mit den Effektschätzungen jedoch keinen indirekten Vergleich durch. Für

die Nutzenbewertung werden die Analysen auf Basis des Datenschnitts vom 26.02.2018 herangezogen, da die Analysen für den Datenschnitt 04.09.2018 für den indirekten Vergleich nicht vollständig vorliegen.

Tabelle 21 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Intervention vs. Brückenkomparator	
021G	— siehe Angaben in Tabelle 8
189	
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator	
024	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende (außer wegen Progression): alle 3 Monate bis zur Progression ▪ nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 2 Monate bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsende vor Progression: alle 9 Wochen bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a
(Fortsetzung)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
042	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende (außer wegen Progression): alle 3 Monate bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie ▪ nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 2 Monate bis zum Tod
Morbidität	nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In allen 4 Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (sofern erhoben) sowie Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass diese Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	021G		189		024		042	
Datenschnitt Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + carbo- platinbasierte Chemotherapie	Carboplatin- basierte Chemo- therapie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Carboplatin- basierte Chemo- therapie
	N ^b = 10	N ^b = 10	N ^b = 85	N ^b = 40	N ^b = 75	N ^b = 74	N ^b = 90	N ^b = 86
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (9)	66 (6)	64 (9)	65 (9)	64 (10)	64 (10)	62 (11)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	80 / 20	30 / 70	32 / 68	55 / 45	43 / 57	36 / 64	38 / 62	45 / 55
Ethnie, n (%)								
weiß	7 (70,0)	10 (100,0)	82 (96,5)	39 (97,5)	60 (80,0)	56 (75,7)	55 (61,1)	53 (61,6)
nicht weiß	2 (20,0)	0 (0)	3 (3,5)	0 (0)	15 (20,0)	18 (24,3)	35 (38,9)	33 (38,4)
unbekannt	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,5)	–	–	–	–
Region, n (%)								
EU	k. A.	k. A.	56 (65,9)	24 (60,0)	42 (56,0)	40 (54,1)	23 (25,6)	15 (17,4)
nicht EU	k. A.	k. A.	29 (34,1)	16 (40,0)	33 (44,0)	34 (45,9)	67 (74,4)	71 (82,6)
Raucherstatus, n (%)								
Nieraucher	4 (40,0)	0 (0)	12 (14,1)	5 (12,5)	3 (4,0)	11 (14,9)	22 (24,4)	28 (32,6)
ehemalig	6 (60,0)	10 (100,0)	54 (63,5)	25 (62,5)	57 (76,0)	49 (66,2)	57 (63,3)	51 (59,3)
aktiv	0 (0)	0 (0)	19 (22,4)	10 (25,0)	15 (20,0)	14 (18,9)	11 (12,2)	7 (8,1)
ECOG-Leistungsstatus, n (%)								
0	3 (30,0)	3 (30,0)	44 (51,8)	15 (37,5)	24 (32,0)	26 (35,1)	26 (28,9)	27 (31,4)
1	7 (70,0)	7 (70,0)	41 (48,2)	25 (62,5)	50 (66,7)	48 (64,9)	64 (71,1)	59 (68,6)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
unbekannt	–	–	–	–	1 (1,3)	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	021G		189		024		042	
Datenschnitt Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + carbo- platinbasierte Chemotherapie	Carboplatin- basierte Chemo- therapie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Carboplatin- basierte Chemo- therapie
	N ^b = 10	N ^b = 10	N ^b = 85	N ^b = 40	N ^b = 75	N ^b = 74	N ^b = 90	N ^b = 86
Krankheitsstadium, n (%)								
IIIB	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	k. A.	k. A.
IV	10 (100,0)	10 (100,0)	85 (100,0)	40 (100,0)	75 (100,0)	73 (98,6)	90 (100) ^c	86 (100) ^c
Metastasierung, n (%)								
M0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
M1	1 (10,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	9 (12,0)	12 (16,2)	32 (35,6)	43 (50,0)
M1A	2 (20,0)	1 (10,0)	0 (0)	0 (0)	25 (33,3)	22 (29,7)	19 (21,1)	16 (18,6)
M1B	7 (70,0)	8 (80,0)	29 (34,1)	9 (22,5)	41 (54,7)	39 (52,7)	39 (43,3)	27 (31,4)
MX	0 (0)	0 (0)	56 (65,9)	31 (77,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]								
Mittelwert (SD)	4,6 (9,0)	2,4 (0,7)	4,6 (10,0)	4,1 (8,9)	5,5 (11,3)	5,4 (26,7)	6,0 (15,4)	3,4 (6,7)
Median [Min; Max]	1,7 [0,8; 30,0]	2,3 [1,4; 3,4]	1,5 [0,5; 67,0]	1,4 [0,3; 44,4]	1,7 [0,7; 58,8]	1,6 [0,5; 230,8]	1,5 [0,1; 115,7]	1,6 [0,4; 42,3]
Tumorgroße zu Studienbeginn [mm]								
Mittelwert (SD)	74,8 (41,5)	83,0 (42,2)	102,3 (61,6)	108,3 (57,4)	94,6 (58,2)	95,2 (55,0)	101,7 (57,7)	101,6 (59,3)
Median [Min; Max]	64,0 [35,0; 156,0]	70,5 [31,0; 137,0]	90,5 [14,8; 270,7]	102,4 [22,2; 239,3]	82,0 [16,0; 322,0]	84,0 [17,0; 266,0]	90,4 [14,6; 267,4]	97,2 [18,5; 324,0]

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	021G		189		024		042	
Datenschnitt Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + carbo- platinbasierte Chemotherapie	Carboplatin- basierte Chemo- therapie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Platinbasierte Chemo- therapie ^a	Pembrolizu- mab	Carboplatin- basierte Chemo- therapie
	N ^b = 10	N ^b = 10	N ^b = 85	N ^b = 40	N ^b = 75	N ^b = 74	N ^b = 90	N ^b = 86
Hirnmetastasen, n (%)								
ja	2 (20,0)	0 (0)	14 (16,5)	10 (25,0)	8 (10,7)	5 (6,8)	7 (7,8)	6 (7,0)
nein	8 (80,0)	10 (100,0)	71 (83,5)	30 (75,0)	67 (89,3)	69 (93,2)	83 (92,2)	80 (93,0)
Histologie, n (%)								
Adenokarzinom	9 (90,0)	8 (80,0)	81 (95,3)	38 (95,0)	64 (85,3)	65 (87,8)	83 (92,2)	74 (86,0)
nicht weiter spezifiziert	1 (10,0)	2 (20,0)	3 (3,5)	1 (2,5)	6 (8,0)	2 (2,7)	1 (1,1)	5 (5,8)
andere	0 (0)	0 (0)	1 (1,2)	1 (2,5)	5 (6,7)	7 (9,5)	6 (6,7)	7 (8,1)
vorangegangene Therapien, n (%)								
adjuvante Vorthherapie	0 (0)	0 (0)	adjuvante / neo-adjuvante:		3 (4,0)	0 (0,0)	3 (3,3)	1 (1,2)
neoadjuvante Vorthherapie	0 (0)	0 (0)	8 (9,4)	2 (5,0)	3 (4,0)	1 (1,4)	1 (1,1)	2 (2,3)
Platin-Chemotherapie, n (%)								
Cisplatin	–	–	30 (35,3)	15 (37,5)	46 (61,3)	37 (50,0)	–	–
Carboplatin	10 (100)	10 (100)	55 (64,7)	25 (62,5)	29 (38,7)	37 (50,0)	90 (100) ^d	86 (100) ^d
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e	k. A. ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

c: Die relevante Teilpopulation wurde laut pU eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im Stadium IV.

d: Die relevante Teilpopulation wurde seitens des pU eingeschränkt auf Patientinnen und Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin + Pemetrexed festgelegt wurde.

e: Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: versus; w: weiblich

Insgesamt sind die Charakteristika der relevanten Teilpopulationen sowohl zwischen den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Einzelstudien hinreichend vergleichbar. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation aus den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren im Mittel 64 Jahre alt und insgesamt knapp überwiegend männlich sowie überwiegend weiß. Die Patientinnen und Patienten befanden sich nahezu alle im Krankheitsstadium IV und hatten mehrheitlich keine Hirnmetastasen. Die initiale Diagnose lag bei den Patientinnen und Patienten im Mittel etwa 5 Jahre zurück.

Der Hauptunterschied zwischen den Studien ist auf die unterschiedlichen Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie zurückzuführen. In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 erhielten ca. 35 % bis 60 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen Cisplatin und die übrigen Carboplatin. In den relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 erhielten alle Patientinnen und Patienten Carboplatin. Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien besteht darin, dass in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 im Mittel etwa 74 % der Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulationen mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed bekommen haben (KEYNOTE 021G: N = 92 [76,0 %]; KEYNOTE 189: N = 445 [73,3 %]). In den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 erhielten 46 (37 %) bzw. 196 (52 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie. Angaben für die relevanten Teilpopulationen liegen dazu nicht vor. Darüber hinaus besteht ein Unterschied bei dem Merkmal Region: In der Studie KEYNOTE 042 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten aus Nicht-EU-Ländern deutlich höher als in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024. Zu der Studie KEYNOTE 021G liegen keine Angaben vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a	Platinbasierte Chemotherapie ^a
Intervention vs. Brückenkomparator		
021G	N = 10	N = 10
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	8,8 [3,5; 24,6]	3,7 [0,6; 13,1]
Mittelwert (SD)	12,6 (8,5)	5,1 (4,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	19,7 [10,7; 24,8]	18,9 [2,4; 24,1]
Mittelwert (SD)	19,2 [5,0]	16,8 (6,5)
Morbidität		nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität		nicht erhoben
Nebenwirkungen (SUEs)		keine verwertbaren Daten
189	N = 84	N = 38
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	9,0 [0,0; 19,0]	4,4 [0,0; 19,1]
Mittelwert (SD)	9,0 (5,0)	5,6 (4,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	11,5 [0,3; 19,4]	8,8 [0,4; 19,2]
Mittelwert (SD)	11,6 (4,4)	9,2 (5,0)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)		keine verwertbaren Daten

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Fortsetzung)

Studie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie ^a
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
024	N = 75	N = 73
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,1 [0,0; 18,7]	3,5 [0,0; 14,1]
Mittelwert (SD)	7,0 (5,2)	4,3 (3,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	9,7 [0,1; 18,9]	8,6 [0,0; 15,3]
Mittelwert (SD)	9,4 (4,5)	8,2 (3,8)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUEs)	keine verwertbaren Daten	
042	N = 90	N = 79
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,3 [0,0; 26,6]	5,7 [0,0; 28,6]
Mittelwert (SD)	8,1 (7,6)	7,5 (6,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	14,8 [0,3; 34,2]	13,6 [0,3; 38,1]
Mittelwert (SD)	15,1 (8,9)	14,1 (8,8)
Morbidität	nicht erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben	
Nebenwirkungen (SUEs)		
Median [Min; Max]	7,9 [0,3; 29,6]	
Mittelwert (SD)	10,5 (7,9)	
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

In den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 war die Behandlungsdauer im Interventionsarm jeweils etwa doppelt so lang wie im Vergleichsarm, nur in der Studie KEYNOTE 042 war die Behandlungsdauer in beiden Armen etwa gleich lang. Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in den einzelnen Studien jeweils zwischen den Armen ausgeglichen. Allerdings unterschied sich die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben zwischen den Studien deutlich von ca. 9 Monaten bis zu ca. 20 Monaten. Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie für die Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen fehlen Angaben zu den Beobachtungszeiten für den

Interventions- und Vergleichsarm. Die Angaben zur Beobachtungsdauer von SUEs, die der pU im Dossier macht, sind nicht verwertbar, da Therapiewechsler vom Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Darüber hinaus legt der pU keine Angaben zu den Therapieabbruchgründen für die relevante Teilpopulation vor.

Für diejenigen Endpunkte, für die keine Angaben zu den Beobachtungsdauern vorliegen, wird angenommen, dass für diese jeweils zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer der entsprechenden Studie besteht, da deren Nachbeobachtung begrenzt war (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 21).

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 führen nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Es muss jedoch endpunktspezifisch geprüft werden, welche Auswirkungen diese Unterschiede haben.

Therapiewechsel nach Krankheitsprogression vom Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

Wie in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.4.1.2 beschrieben, konnten in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie protokollgemäß nach Krankheitsprogression und bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Diese Behandlung ist für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (und damit für die für Fragestellung 2 relevanten Teilpopulationen) zugelassen [4,12]. In der Studie KEYNOTE 042 war ein Therapiewechsel zu einer Pembrolizumab-Monotherapie nicht protokollgemäß vorgesehen. Es gab allerdings auch keine Einschränkung in Bezug auf Folgetherapien. Gemäß den Studienunterlagen hatten zum Datenschnitt 26.02.2018 relevante Anteile an Patientinnen und Patienten aus der Studie KEYNOTE 042 auf verschiedene Folgetherapien gewechselt (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

In allen 4 Studien hatten zu den für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitten bereits relevante Anteile der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation aus dem Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie gewechselt: In der Studie KEYNOTE 021G waren es 4 (40 %), in der Studie KEYNOTE 189 11 (27,5 %), in der Studie KEYNOTE 024 28 (37,8 %) und in der KEYNOTE 042 16 (18,6 %). Für weitere Datenschnitte liegen keine Angaben für die relevanten Teilpopulationen vor. Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapiewechsel legt der pU für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 2) nicht vor.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Wie bei Fragestellung 1 beschrieben sind die vom pU vorgelegten Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben wegen widersprüchlicher Angaben des pU in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Modul 4 B zu nicht plattenepithelialem NSCLC und 4 C zu plattenepithelialem NSCLC) nicht interpretierbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den Intention-to-treat (ITT)-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) (siehe Fragestellung 2) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials für die Studien des direkten Vergleichs die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigen werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

In den Studienunterlagen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. In den Ergebnistabellen des Moduls 4 B zu nicht plattenepithelialem NSCLC findet sich wie für Modul 4 C zu plattenepithelialem NSCLC im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde.

Insgesamt sind die Angaben zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben widersprüchlich. Daher sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 24: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Intervention vs. Brückenkomparator							
021G	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
189	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator							
024	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
042	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich für die Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen

- SUEs
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Abbruch wegen UEs
- Immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte stimmt mit der Auswahl des pU überein. Allerdings stellt der pU im Dossier weitere Endpunkte ergänzend dar (siehe Abschnitt 2.6.4.3), deren Ergebnisse er dennoch bei der Ableitung des Zusatznutzens anführt (siehe Abschnitt 2.6.8.2).

Tabelle 25 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 25: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
Intervention vs. Brückenkomparator											
021G	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
189	nein ^b	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator											
024	nein ^b	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
042	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.1.2, 2.6.5.2 und 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung c: Endpunkt nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 26 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 26: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
Intervention vs. Brückenkomparator												
021G	N	— ^b	— ^c	— ^c	— ^c	— ^b	H ^d	H ^e	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
189	N	— ^b	H ^f	— ^b	H ^f	— ^b	N ^g	H ^e	H ^e	— ^b	H ^e	— ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator												
024	N	— ^b	H ^d	— ^b	H ^d	— ^b	H ^d	H ^e	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
042	N	— ^b	— ^c	— ^c	— ^c	— ^b	H ^d	H ^e	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilopulation vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.4.1.2, 2.6.5.2 und 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung c: Endpunkt nicht erhoben d: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung e: fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer für den Interventionsarm und den Kontrollarm f: hoher differenzieller Anteil an Patientinnen und Patienten (> 5 Prozentpunkte) in der relevanten Teilopulation, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden; im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen in der relevanten Teilopulation g: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.6.5.2). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus												

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs, immunvermittelte SUEs und weitere spezifische UEs liegen für die 4 eingeschlossenen Studien keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.4.1.2, 2.6.5.2 und 2.6.5.3.2). Dies gilt auch für die immunvermittelten UEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in den Studien KEYNOTE 021G,

KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Der Gesundheitszustand wurde in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 nicht erhoben, für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 liegen zum Gesundheitszustand keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Für alle weiteren Endpunkte der 4 Studien (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042), abgesehen vom Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Dies wird im Folgenden begründet.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 189 wird als potenziell hoch bewertet, weil zum einen jeweils hohe differenzielle Anteile an Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Zum anderen gab es im Studienverlauf einen sinkenden Rücklauf von Fragebogen. Die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 024 sind aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung potenziell hoch verzerrt.

Da somit auf jeder Seite des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen, kann kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. In der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle 4 Studien), immunvermittelte UEs (nur Studie KEYNOTE 189) und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur Studie KEYNOTE 189) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden beziehungsweise nicht verwertbaren Angaben zur Beobachtungsdauer als hoch eingeschätzt. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten, mit Ausnahme der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 024, als niedrig ein.

2.4.2.3 Ergebnisse

Die Gesamtschau der Datenlage für den indirekten Vergleich ergibt folgendes Bild:

Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor bzw. die Endpunkte wurden in den Studien zum Teil nicht erhoben. Lediglich für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch

wegen UEs liegen im indirekten Vergleich verwertbare Auswertungen vor. Daher ist trotz grundsätzlicher Eignung der Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Datensituation eine Nutzenbewertung mit einer anschließenden Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht möglich. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzens ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC, ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ keine geeigneten Daten vorlegt, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

KEYNOTE 021G

Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. 24-month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019; 14(1): 124-129.

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 2016; 17(11): 1497-1508.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674>.

Merck Sharp & Dohme. A study of pembrolizumab (MK-3475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02039674>.

Merck Sharp Dohme. A phase 1/2 study of MK-3475 (SCH900475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma: study P021V03MK3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. Pembrolizumab KEYNOTE 021G trial platinum therapy survey [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. A phase 1/2 study of MK-3475 (SCH900475) in combination with chemotherapy or immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma: study P021V03MK3475; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

KEYNOTE 189

Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078-2092.

Merck Sharp & Dohme. Study of pemetrexed+platinum chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in participants with first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic non-squamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15.

Merck Sharp & Dohme. Study of pemetrexed+platinum chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in participants with first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02578680>.

Merck Sharp Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+ pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189): study P189V01MK3475; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. TPC survey: Keynote 189 [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of platinum+ pemetrexed chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-189): study P189V01MK3475; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

KEYNOTE 024

Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A et al. Health-related quality of life for pembrolizumab vs chemotherapy in advanced nsclC with PD-L1 TPS $\geq 50\%$: data from Keynote-024. J Thorac Oncol 2017; 12(1 Suppl): S8-S9.

Huang M, Pietanza MC, Samkari A, Pellissier J, Burke T, Chandwani S et al. Q-TWiST analysis to assess benefit-risk of pembrolizumab in patients with PD-L1-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 2018; 37(1): 105–116

Merck S, Dohme C. Pembrolizumab KEYNOTE 024 trial platinum therapy survey. 2016.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) compared to platinum-based chemotherapies in participants with metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized open-label phase III trial of MK-3475 versus platinum based chemotherapy in 1L subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) compared to platinum-based chemotherapies in participants with metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.02.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02142738>.

Merck Sharp Dohme. A randomized open-label phase III trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study KEYNOTE 024 (P024V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Merck Sharp Dohme. A randomized open-label phase III trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study KEYNOTE 024 (P024V01MK3475); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.

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

KEYNOTE 042

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for participants with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894>.

Merck Sharp & Dohme. 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) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14.

Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for participants with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02220894>.

Merck Sharp Dohme. 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: study KEYNOTE 042 (P042V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. Pembrolizumab KEYNOTE 042 trial platinum therapy survey [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp Dohme. 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: study KEYNOTE 042 (P042V01MK3475); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 27 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 27: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</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 [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 % einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet und für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Für Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %) wählt der pU unter mehreren Möglichkeiten Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Für Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq$ 50 %) benennt der pU Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Somit folgt der pU in der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapien der Festlegung des G-BA.

Carboplatin ist in der Kombinationschemotherapie nur mit nab-Paclitaxel zugelassen. Die Kombinationschemotherapie mit anderen Drittgenerationszytostatika ist gemäß der AM-RL nur für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen möglich (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]). Die Umsetzung der AM-RL zur Verwendung von Carboplatin ist in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.6.1) zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen. Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (entspricht Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq$ 50 % (entspricht Fragestellung 2).

Einschlusskriterien

Der pU gibt an, für Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %) und Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq$ 50 %) zunächst nach RCTs für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu suchen. Da der pU für die Fragestellung 2 keine direkt vergleichende Studie identifizieren konnte, wurde das Suchergebnis nach relevanten Studien, die für einen adjustierten indirekten Vergleich verwendet werden können, selektiert. Die vom pU aufgeführten Einschlusskriterien sind sowohl für den direkten als auch für den indirekten Vergleich sachgerecht.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.4.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Der pU hat für Pembrolizumab jeweils identische Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. zu Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie wird daher im Folgenden ebenfalls gemeinsam für den direkten und den indirekten Vergleich kommentiert:

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab, dass zu 1 der vom pU vorgelegten Studien eine Extensionsstudie in China durchgeführt wird, für die der pU Sponsor ist. Dabei handelt es sich um eine Extensionsstudie der Studie KEYNOTE 042 [13] (indirekter Vergleich). Diese Extensionsstudie in China wurde bereits im Protokoll der Studie KEYNOTE 042 geplant. Der pU hat die Extensionsstudie nicht in seiner Studienliste aufgeführt und macht keine Angaben im Modul 4 B seines Dossiers. Es gibt keine Hinweise, dass zu dieser noch laufenden RCTs bereits Ergebnisse vorliegen.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken durch.

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

Die Suchstrategien in MEDLINE und CENTRAL wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden die eingeschlossenen Referenzen [14-16] aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [17] zu einer ähnlichen Indikation bei NSCLC nicht gefunden, da diese nur das Adenokarzinom der

Lunge aber nicht die übergeordnete Indikation NSCLC nennen. Der pU sucht allerdings nur nach der übergeordneten Indikation NSCLC.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern durch.

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

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation [18]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (EUCTR2008-005615-18) zu einer Studie aus einer vorangegangenen Dossierbewertung [17] zu einer ähnlichen Indikation bei NSCLC nicht gefunden, da dieser nur das Adenokarzinom der Lunge aber nicht die übergeordnete Indikation NSCLC nennt. Der pU sucht allerdings nur nach der übergeordneten Indikation NSCLC.

Zusammenfassung

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

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

Die durch die Überprüfung identifizierte, in China durchgeführte Extensionsstudie der Studie KEYNOTE 042 [13] (indirekter Vergleich) wurde erst nach der vom pU durchgeführten Suche in das entsprechende Register eingetragen (Eintrag der Extensionsstudie KEYNOTE 042 am 21.02.2019). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass für diese Studie bereits Ergebnisse vorliegen. Die Identifikation dieser Extensionsstudie hat somit für die Bewertung keine Konsequenz.

2.6.3.2 Studienpool

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

Fragestellung 1 – PD-L1-Expression < 50 %

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression < 50 % umfasst die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189.

Der pU legt in Modul 4 B für die beiden Studien jeweils die Ergebnisse einer Teilpopulation mit PD-L1-Expression $< 50\%$ vor. Die Analysen dieser Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt in 2.3.1.2.

Fragestellung 2 – PD-L1-Expression $\geq 50\%$

Zur Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab (Monotherapie) zieht der pU für die Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed heran (siehe Abbildung 1).

Aufseiten der Intervention schließt der pU die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 in seinen Studienpool ein und aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Für alle 4 Studien legt er jeweils Auswertungen einer Teilpopulation mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 042 vor. In die Studie KEYNOTE 024 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Die vom pU vorgelegten Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 werden als hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich angesehen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

Im Folgenden werden, sofern nicht anders angegeben, die Ergebnisse der Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $< 50\%$) kommentiert.

2.6.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ schließt der pU die beiden direkt vergleichenden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein. Die Studiendesigns der eingeschlossenen Studien

sind im Dossier des pU ausreichend beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studien befindet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studienpopulation

Der pU zieht aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 jeweils eine Teilpopulation heran, die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % umfasst. Zudem schließt der pU nur solche Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation ein, die aus seiner Sicht gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) mit Carboplatin behandelt worden sind. Gemäß AM-RL ist die Verordnungsfähigkeit von Carboplatin auf Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatin-induzierte Nebenwirkungen eingeschränkt, dies war in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 kein Kriterium für die Gabe von Carboplatin. Die Eignung einer Patientin bzw. eines Patienten für ein bestimmtes, platinbasiertes Kombinationschemotherapieregime wurde jedoch von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung bestimmt. Der pU legt die Ergebnisse einer von ihm durchgeführten retrospektiven Befragung von Prüferärztinnen bzw. Prüferärzten vor, die zeigen soll, welche Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben zum Off-Label-Use der AM-RL behandelt worden sind (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Die Angaben des pU zu dieser retrospektiven Befragung sind größtenteils nachvollziehbar, allerdings ist die Validität der Befragung aufgrund des retrospektiven Charakters limitiert. Darüber hinaus ist nicht vollständig nachvollziehbar, warum Begründungen der Prüferärztinnen und Prüferärzte wie beispielsweise „Behandlung in Deutschland zugelassen“ oder „andere Gründe“ zur Einstufung geführt haben, dass diese Patientin oder dieser Patient tatsächlich gemäß den Vorgaben der AM-RL mit Carboplatin behandelt wurde. Insgesamt wird dennoch davon ausgegangen, dass durch die Einschränkung des pU auf diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet hinreichend erfüllt wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Teilpopulationen aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.4, des Dokuments. Er verweist auf den Anhang 4-F des Moduls 4 B und die von ihm zur Bewertung des Verzerrungspotenzials betrachteten Aspekte in den dortigen Fragebogen. Dieses Vorgehen ist weitgehend sachgerecht. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu

den Nebenwirkungen wird vom pU nicht getrennt bewertet. Da es zu unterschiedlichen Bewertungen kommen kann, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien 189 und 021G, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studien 189 und 021G mit niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Die Ergebnisse zu allen Endpunkten bewertet der pU als potenziell niedrig verzerrt. Den Bewertungen wird nicht gefolgt und die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2), es erfolgt damit keine Bewertung des Verzerrungspotenzials

Daten zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, liegen nur aus der Studie KEYNOTE 189 vor, da diese in der Studie KEYNOTE 021G nicht erhoben worden sind. Das Verzerrungspotenzial für deren Ergebnisse wird mit hoch bewertet, da ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (> 10 Prozentpunkte) in der relevanten Teilpopulation wegen bereits zu Baseline fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Des Weiteren gibt es im Studienverlauf deutlich sinkende Rückläufe von Fragebogen in der relevanten Teilpopulation.

Der Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, wurde in den eingeschlossenen Studien entweder nicht erhoben (KEYNOTE 021G) oder es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (KEYNOTE 189) (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

In der Studie KEYNOTE 021G liegt aufgrund des offenen Studiendesigns für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial vor. In der Studie KEYNOTE 189 liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189), immunvermittelte UEs (nur Studie KEYNOTE 189) und immunvermittelte

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur Studie KEYNOTE 189) wird das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbruchgründe in den Armen vorliegen. Es kann also nicht abgeschätzt werden, ob relevant unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen. Dabei weisen die im Folgenden erläuterten Sachverhalte auf unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen hin.

Die im vorangehenden Absatz benannten Endpunkte sollten in den jeweiligen Studien 30 Tage nachbeobachtet werden (schwere UEs [CTCAE ≥ 3] in beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189; immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 189). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 haben von der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 021G 70 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 84 % des Kontrollarms die Therapie vorzeitig abgebrochen oder auch nicht erhalten. 43 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 59 % des Kontrollarms brachen aufgrund von Progression die Therapie vorzeitig ab. In der Studie KEYNOTE 189 brachen zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 65 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 81 % im Kontrollarm die Studie vorzeitig ab, davon 39 % vs. 64 % aufgrund Progress. Bei Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten von Progressionen und UE-Ereignissen, kann dadurch die Beobachtung von UE-Ereignissen verändert werden. Zudem ist dies im Vergleich in deutlich stärkerem Umfang im Kontrollarm möglich. Angaben zu der genauen Anzahl von Therapieabbrüchen pro Arm und eine vollständige Auflistung der Abbruchgründe liegen allerdings für die interessierende Teilpopulation nicht vor.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen stellt der pU Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen dar. Ereignisse zu den Nebenwirkungen wurden wie oben beschrieben in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 entweder bis zu 30 Tage nach Ende der zugeteilten Studienmedikation erhoben oder bis zu 90 Tage nach Ende der zugeteilten Studienmedikation. Es gibt keine hinreichenden Angaben zur Zensierung bei der Beschreibung der Operationalisierung, auch bei den Ergebnistabellen erfolgt keine Beschreibung des Zensierungsmechanismus. Für die Berechnung der Beobachtungsdauer der SUEs in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 gibt der pU jedoch an, dass Ereignisse, die nach einem Therapiewechsel auftraten, nicht eingegangen sind, sondern nur die Zeit bis zum Therapiewechsel berücksichtigt wurde. In der Studie KEYNOTE 021G wechselten 35 % der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab, in der Studie KEYNOTE 189 waren es etwa 28 %. In den Studienunterlagen beider Studien wurde für die primäre Analyse festgelegt, dass die Patientinnen und Patienten, die wechseln, zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert werden. Insgesamt legen die Informationen nahe, dass für die Auswertungen zu den Nebenwirkungen in Modul 4 B Patientinnen und Patienten, die nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert wurden. Für diejenigen Endpunkte, die nur 30 Tage nachbeobachtet werden sollten, ist diese Zensierung nicht

potenziell hoch verzerrend, da zwischen einem Therapieabbruch und dem Start mit einer Monotherapie mit Pembrolizumab 21 Tage liegen mussten und daher maximal 9 Tage nicht berücksichtigt wurden.

Die Endpunkte SUEs und damit immunvermittelte SUEs sollten jedoch in beiden Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) 90 Tage nachbeobachtet werden. Auch die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sollten in der Studie KEYNOTE 021G 90 Tage nachbeobachtet werden. Bei einer Zensur zum Zeitpunkt des Therapiestarts einer Monotherapie mit Pembrolizumab fehlen Informationen zu etwa 2 Monaten. Aus den vom pU vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapiewechsel geht dabei hervor, dass der Großteil dieser Therapiewechsel im Zeitraum zwischen 3 und 12 Monaten (KEYNOTE 189) bzw. 0 und 6 Monaten (KEYNOTE 021G) stattfand. Es haben somit in beiden Studien zu frühen Zeitpunkten jeweils hohe Anteile an Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm die Therapie gewechselt. Dadurch könnten relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt worden sein. Die vorliegenden Ergebnisse können deshalb nicht berücksichtigt werden.

2.6.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Effektschätzung

Eine angemessene Ereigniszeitanalyse, beispielsweise mittels einer Cox-Proportional-Hazard-Regression, beinhaltet 2 Komponenten. Erstens müssen alle Patientinnen und Patienten gemäß ihrer Randomisierung, also nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT-Prinzip) ausgewertet werden. Zweitens müssen zur Vermeidung von verzerrten Ergebnissen durch informative Zensierung alle beobachteten Ereignisse in die Analyse eingehen. Dies bedeutet, dass eine Zensierung nur durch das a priori geplante Beobachtungsende, beispielsweise definiert über das Studienende, zustande kommen darf. Dabei kann eine geringe Anzahl an Zensierungen durch Lost to Follow-up hingenommen werden.

Die Angaben in den Modulen 4 C und 4 B des Dossiers des pU legen nahe, dass für die Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben und zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die auf eine Pembrolizumab-Monotherapie wechselten, zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert wurden. Da anzunehmen ist, dass es sich bei diesen Patientinnen und Patienten nicht um eine zufällige Auswahl bezüglich des Auftretens eines jeweiligen Ereignisses handelt, sind die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt bzw. können nicht berücksichtigt werden. In der Fachliteratur wird nicht empfohlen, in der vorliegenden Situation diesen Ansatz zu verwenden [19].

Metaanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 B des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Metaanalysen und zum Umgang mit Heterogenität für die identifizierten Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189. Die Methodik ist sachgerecht.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 B des Dossiers Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU stellt als Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben die Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) und Two-Stage dar, um den möglichen Einfluss des Therapiewechsels auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab bzw. auf eine anti-PD1/PD-L1-Therapie nach Progression zu untersuchen. Die Behandlung mit einer Pembrolizumab-Monotherapie ist jedoch in der entsprechenden Therapielinie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine zugelassene Therapie und stellt damit keine Abweichung von einer für die Fragestellung denkbaren Behandlungsstrategie dar. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind daher nicht relevant, auch weil es mit der ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotenzial gibt. Darüber hinaus sind die Sensitivitätsanalysen nicht ausreichend dokumentiert [19].

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen

Die Angaben des pU zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind im Dossier (Module 4 B und 4 C) widersprüchlich. Wegen der unklaren Auswertungsmethodik sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Morbidität

- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: nicht eingeschlossen

Der pU stellt den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung ergänzend dar. Er begründet dies damit, dass der Endpunkt als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt und regelhaft in onkologischen Studien von der EMA gefordert wird. Eine Surrogatvalidierung legt der pU in seinem Dossier nicht vor.

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, was zuerst eintrat. Die Erhebung erfolgt mit bildgebenden Verfahren gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der Endpunkt ist daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.

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

Die Krankheitssymptomatik wurde ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189, dort mittels der Symptomskalen des krebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebstypischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 [20] erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit / Erbrechen und Verstopfung (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden für die Symptomskalen jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Skalen werden separat ausgewertet [20]. Das Item finanzielle Schwierigkeiten wird vom pU als nicht patientenrelevant angesehen und wird daher nicht in seiner Nutzenbewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet. Dieser Fragebogen ist eine Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 und sollte in Kombination mit diesem verwendet werden. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Husten, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, Schmerz in der Brust, Schmerzen im Arm oder in der Schulter und Schmerzen in anderen Körperteilen ab. Die Auswertung der einzelnen Skalen erfolgt wie zu denen der EORTC QLQ-C30.

Der pU ordnet beide Instrumente der Morbidität zu.

Der pU legt Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um 10 Punkte vom Ausgangswert bis zu einer nachfolgenden Erhebung. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Responderanalysen herangezogen.

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

Der Gesundheitszustand wurde ebenfalls ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben, hier über die EQ-5D VAS. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [21].

Der pU ordnet die EQ-5D VAS der Kategorie Morbidität zu und legt im Dossier Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Eine klinisch relevante Verschlechterung definiert er als eine Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vom Ausgangswert bis zu einer nachfolgenden Erhebung. Zudem legt der pU eine deskriptive Darstellung der Mittelwerte pro Erhebungszeitpunkt vor.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor. Der pU verweist hinsichtlich seiner Wahl der vorgelegten Responderanalysen auf eine Publikation von Pickard aus dem Jahr 2007 [22]. Die Untersuchung von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer Minimal Important Difference (MID) für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion dazu ist der Nutzenbewertung A18-33 [23]). Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang C dargestellt.

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod wurde durch den pU für die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ausgewertet als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Ergänzend legt der pU Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Folgetherapie vor, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie vor. Die Patientenrelevanz begründet der pU mit dem Hinauszögern der Notwendigkeit einer antineoplastischen Folgetherapie, was für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstelle. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs spiele eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier oft schwerwiegende Folgen mit sich ziehen.

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur 1. Folgetherapie zielt primär auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ab. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 189 und die Nebenwirkungen wurden in beiden eingeschlossenen Studien direkt erhoben. Tod, welcher ebenfalls in diesen Endpunkt eingeht, wird bereits über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben. Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben den generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5

Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Die einzelnen Items werden für die Funktionsskala jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“), die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei dem globalen Gesundheitsstatus ein höherer Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion [20]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Skala zum globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des Instruments der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU legt Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Die hierzu vom pU angeführte Operationalisierung entspricht der für die Endpunkte zur Symptomatik.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Responderanalysen herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

- SUEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU präsentiert zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen. Unklarheiten in Bezug auf die Zensierung von Patientinnen und Patienten nach Therapiewechsel aus dem Kontrollarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) werden bei der Einschätzung zum Verzerrungspotenzial adressiert (siehe Abschnitte 2.3.2.2 und 2.4.2.2). Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt SUEs sind für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2).

- spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen der relevanten Studien auf Basis von Überlebenszeitanalysen auf SOC- und PT-Ebene sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt.

Darüber hinaus können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Bei gleichen Beobachtungszeiten für die Behandlungsarme der eingeschlossenen Studien werden spezifische UEs auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen dieser Studien ausgewählt.

Aus der Beschäftigung mit dem Thema werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- immunvermittelte UEs
- immunvermittelte SUEs
- immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Immunvermittelte UEs wurden in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 anhand prädefinierter Listen von PTs ermittelt. Eine Auflistung dieser PTs liegt den Studienunterlagen jeweils bei. Beide Listen werden kontinuierlich unter Berücksichtigung neuer Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. In der Studie KEYNOTE 189 wurde für die Auswertung immunvermittelter UEs die Version 13 einer Liste des Sponsors verwendet, in der Studie KEYNOTE 021G eine nicht weiter bezeichnete Liste.

Der pU präsentiert in Modul 4 B Ereignisraten und -zeitanalysen zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die relevante Teilpopulation.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu immunvermittelten SUEs sind für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) nicht verwertbar. Dies betrifft auch die Auswertungen zu den Endpunkten immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Studie KEYNOTE 021G. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen des pU zu immunvermittelten UEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die Studie KEYNOTE 189 herangezogen. Eine Auflistung der am häufigsten in der Studie KEYNOTE 189 aufgetretenen immunvermittelten UEs auf Ebene der SOC befindet sich in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung.

Auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz konnten für die relevante Teilpopulation keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt werden. Dies wird wie folgt begründet:

Für die relevanten Teilpopulationen liegen im Dossier Effektschätzungen aus Ereigniszeitanalysen auf Ebene der SOC für alle UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und immunvermittelte UEs vor. Ereigniszeitanalysen auf Ebene der PTs nach

MedDRA legt der pU weder für die Einzelstudien noch für die Metaanalyse vor. Es liegen lediglich Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis auf Ebene der PTs vor, wenn die zugehörige SOC in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen zeigt und bestimmte Schwellenwerte für die Häufigkeiten erreicht wurden. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, kann keine Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erfolgen.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Die Methodik wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht für die Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 in seiner Bewertung einige Subgruppenmerkmale, die in den beiden Studien teilweise a priori definiert waren. Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Ethnie (weiß, nicht weiß)
- Raucherstatus (nie, ehemals und aktiv)
- Hirnmetastasen (ja, nein)
- PD-L1-Expression (TPS < 1%, TPS ≥ 1%)
- Platinkomponente zur Chemotherapie (Cisplatin, Carboplatin)

Für das Merkmal Ethnie liegen Subgruppenanalysen der relevanten Teilpopulation ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, obwohl Subgruppenanalysen für dieses Merkmal in beiden Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) für alle Endpunkte a priori geplant waren. Ansonsten sind für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte außer für die weiteren spezifischen UEs Subgruppenanalysen für die Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 mit der relevanten Teilpopulation vorhanden.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Folgenden werden, wenn nicht anders angegeben, die Ergebnisse zu Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) kommentiert.

2.6.5.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Die Studiendesigns der eingeschlossenen Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studien befindet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studienpopulation

Der pU zieht aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 jeweils eine Teilpopulation heran. Diese umfasst Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, die gemäß dem Brückenkomparators des adjustierten indirekten Vergleichs eine Behandlung mit Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed erhalten haben. Zudem schließt der pU wie für Fragestellung 2 nur solche Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation ein, die laut einer von ihm durchgeführten retrospektiven Befragung von Prüffärztinnen und Prüffärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) mit Carboplatin behandelt worden sind. Die Angaben des pU zu diesen retrospektiven Befragungen sind nicht vollständig nachvollziehbar (für weitere Ausführungen siehe Abschnitte 2.3.1.2, 2.4.1.2 und 2.6.4.1). Dennoch wird insgesamt davon ausgegangen, dass durch die Einschränkung des pU auf diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet hinreichend erfüllt wurden.

Der pU beschreibt die Studienpopulationen und relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinreichend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich auch die Ergebnisse der Teilpopulationen für Fragestellung 2 aus den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund der Charakteristika der untersuchten Patientenkollektive, der Studiendesigns und

der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und als Monotherapie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

2.6.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 B, Abschnitt 4.2.4, des Dossiers. Er verweist auf den Anhang 4-F des Moduls 4 B des Dossiers und die von ihm zur Bewertung des Verzerrungspotenzials betrachteten Aspekte in den dortigen Fragebogen. Dieses Vorgehen ist weitgehend sachgerecht. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird vom pU nicht getrennt bewertet. Da es zu unterschiedlichen Bewertungen kommen kann, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.3.1.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien 189, 021G, 024 und 042, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien mit niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten bewertet der pU, mit Ausnahme der Ergebnisse zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 024, als potenziell niedrig verzerrt. Den Bewertungen wird bis auf die Einschätzung zum hohen Verzerrungspotenzial bei den Ergebnissen zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie KEYNOTE 024 nicht gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine verwertbaren Auswertungen der relevanten Teilpopulation vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2), es erfolgt damit keine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Daten zu den Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13, liegen nur aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 vor, da diese in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird für die Studie KEYNOTE 189 mit hoch bewertet, da ein hoher differenzieller Anteil an Patientinnen und Patienten (> 5 Prozentpunkte) der relevanten Teilpopulation wegen bereits zu Baseline fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden. Des Weiteren gab es im Verlauf der Studie einen deutlich sinkenden

Rücklauf von Fragebogen in der relevanten Teilpopulation. In der Studie KEYNOTE 024 liegt für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da die Studie unverblindet war und es sich um subjektiv erhobene Endpunkte handelt. Da damit für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf beiden Seiten des indirekten Vergleiches jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegt, werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten aus dem indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, wurde in den eingeschlossenen Studien entweder nicht erhoben (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042) oder es liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024) (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

In den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegt aufgrund des offenen Studiendesigns für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ein hohes Verzerrungspotenzial vor. In der Studie KEYNOTE 189 liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (alle 4 Studien), immunvermittelte UEs (nur Studie KEYNOTE 189) und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nur Studie KEYNOTE 189) wird das Verzerrungspotenzial analog zu Fragestellung 1 (direkter Vergleich) aufgrund der fehlenden beziehungsweise nicht verwertbaren Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbruchgründe als hoch eingeschätzt. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob relevant unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen. Eine detaillierte Beschreibung der Problematik findet sich in Abschnitt 2.6.4.2.

In den für Fragestellung 2 (indirekter Vergleich) eingeschlossenen Studien sollten die Endpunkte SUEs und damit immunvermittelte SUEs in allen 4 Studien (KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) 90 Tage nachbeobachtet werden. Die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sollten in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 90 Tage nachbeobachtet werden. Aufgrund der unklaren Auswertungsmethodik des pU hinsichtlich einer Zensurierung von Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab können diese Endpunkte analog zu der bei Fragestellung 1 beschriebenen Problematik nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

2.6.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

2.6.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde.

Effektschätzung

Die Angaben für den indirekten Vergleich in den Modulen 4 B (nicht plattenepitheliales NSCLC) und 4 C (plattenepitheliales NSCLC) des Dossiers des pU legen wie für den direkten Vergleich nahe, dass für die Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben und zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen die Patientinnen und Patienten, die die Therapie wechselten, zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert wurden (siehe Abschnitt 2.6.4.3.1).

Adjustierter indirekter Vergleich

Der vom pU durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich folgt dem methodischen Ansatz von Bucher [24]. Hierbei wird aus dem Effekt zwischen der Interventions- und dem Brückenkomparator und dem Effekt zwischen der Kontrollbehandlung und dem Brückenkomparator der eigentlich interessierende Effekt von Interventions- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Insgesamt ist der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs ausreichend präzise formuliert. Die Methodik ist sachgerecht.

Allerdings sind die im Dossier vorgelegten Analysen des indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Untersuchung der zentralen Annahmen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk-Metaanalysen liegen 3 zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern. Hierzu zählen die Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme und Konsistenzannahme [25].

- Ähnlichkeitsannahme

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [26]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Der pU beschreibt die Ähnlichkeit der Studien hinreichend ausführlich.

- Homogenitätsannahme

Die Homogenität der Ergebnisse überprüft der pU für alle Endpunkte, für die Daten aus jeweils 2 Studien pro Arm des indirekten Vergleichs vorliegen und für die somit eine Metaanalyse

durchgeführt werden kann. Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist eine Überprüfung der Homogenität nicht möglich, da lediglich Daten aus jeweils 1 Studie pro Arm des indirekten Vergleichs vorliegen. Da die vom pU vorgelegten Daten insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sind, werden die Angaben des pU zur Homogenität der Ergebnisse nicht weiter kommentiert.

- Konsistenzannahme

Da keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien zur Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) vorliegen, ist eine Überprüfung der Konsistenzannahme nicht möglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder eine Überprüfung der Homogenität noch der Konsistenz möglich. Eine Hochstufung der Aussagesicherheit ist damit für diese Endpunkte nicht möglich.

2.6.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Die Kommentierung der Endpunkte für den direkten Vergleich in Fragestellung 1 entspricht weitestgehend der Einschätzung für den indirekten Vergleich für Fragestellung 2. Im Folgenden werden daher lediglich über die in Abschnitt 2.6.4.3.2 hinausgehende Aspekte kommentiert.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen.

Die Angaben des pU zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind im Dossier (Module 4 B und 4 C) widersprüchlich. Wegen der unklaren Auswertungsmethodik sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. eines Datenschnitts erforderlich (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Morbidität

- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: nicht eingeschlossen

Auch in den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 erfolgte die Erhebung des Endpunkts Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung mit bildgebenden Verfahren gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Daher ist dieser (vom pU auch für den indirekten Vergleich ergänzend dargestellte Endpunkt) in der vorliegenden Operationalisierung nicht patienten-relevant.

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

Die Krankheitssymptomatik wurde jeweils in 1 Studie pro Arm des indirekten Vergleichs erhoben, für die Intervention in der Studie KEYNOTE 189 und für den Komparator in der Studie KEYNOTE 024. In beiden Studien erfolgte die Erhebung wie bei Fragestellung 1

(direkter Vergleich) mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 [20].

Auch für Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) legt der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung mit dem Schwellenwert 10 vor. Diese sind grundsätzlich zur Nutzenbewertung geeignet. Allerdings liegt auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (und daraus abgeleiteter mäßiger Ergebnissicherheit) für diesen Endpunkt vor (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Es ist daher basierend auf den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich für die Endpunkte zur Symptomatik nicht möglich einen Anhaltspunkt, bspw. für einen Zusatznutzen, abzuleiten.

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

Auch der Gesundheitszustand wurde jeweils lediglich in 1 Studie pro Arm des indirekten Vergleichs erhoben, für die Intervention in der Studie KEYNOTE 189 und für den Komparator in der Studie KEYNOTE 024. In beiden Studien erfolgte die Erhebung wie bei Fragestellung 1 (direkter Vergleich) mittels der EQ-5D VAS.

Wie bei den Endpunkten zur Symptomatik liegt auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (und daraus abgeleiteter mäßiger Ergebnissicherheit) vor (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Es ist daher basierend auf den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich zum Gesundheitszustand nicht möglich einen Anhaltspunkt, bspw. für einen Zusatznutzen, abzuleiten.

- Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod: nicht eingeschlossen

Für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 wertet der pU für das Dossier ebenfalls den Endpunkt Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod wie bei Fragestellung 1 (direkter Vergleich) definiert aus und stellt diesen ergänzend dar. Auch für die Zeit bis zur 1. Folgetherapie legt er ergänzende Auswertungen vor. Beide Endpunkte werden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Genauso wie die Krankheitssymptomatik wurde auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils lediglich in 1 Studie pro Arm des indirekten Vergleichs erhoben, für die Intervention in der Studie KEYNOTE 189 und für den Komparator in der Studie KEYNOTE 024. In beiden Studien erfolgte die Erhebung wie bei Fragestellung 1 (direkter Vergleich) mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Da wie bei den Endpunkten zur Symptomatik beschrieben auf jeder Seite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (und daraus abgeleiteter mäßiger Ergebnissicherheit) für diesen Endpunkt vorliegt (siehe Abschnitt 2.4.2.2), ist es

basierend auf den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich nicht möglich einen Anhaltspunkt, bspw. für einen Zusatznutzen, abzuleiten.

Nebenwirkungen

Auch für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegen Auswertungen zu UEs vor. Unklarheiten in Bezug auf die Zensierung von Therapiewechsel aus dem Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie werden in den Abschnitten 2.4.2.2 und 2.6.4.2 adressiert.

Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und immunvermittelte SUEs in den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sowie immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 042 können aufgrund der nicht verwertbaren Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.6.5.2).

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

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

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

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

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %)

Der pU führt aus, dass die in die Nutzenbewertung für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % eingeschlossenen Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 jeweils direkt vergleichende RCTs sind und ein niedriges endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) aufweisen. Darüber hinaus könne für alle verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Er ordnet beide Studien der Evidenzstufe Ib zu. Darüber hinaus führt der pU an, dass für die Nutzenbewertung eine Metaanalyse auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt worden sei. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und UEs würden die Ergebnisse aus 2 Studien

einfließen und für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils 1 Studie. Somit lässt sich aus Sicht des pU auf Basis der 2 Studien ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten.

Die Einschätzung des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Studienebene) wird geteilt. Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Darüber hinaus wird in der vorliegenden Nutzenbewertung abweichend vom pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189, als hoch eingeschätzt. Abhängig vom Verzerrungspotenzial und der Anzahl vorliegender Studien pro Endpunkt ließen sich so entweder maximal Hinweise (Endpunkte in beiden Studien erhoben) oder maximal Anhaltspunkte (Endpunkte in 1 Studie erhoben) ableiten.

Fragestellung 2 (PD-L1-Expression ≥ 50 %)

Der pU beschreibt, dass er in Ermangelung direkt vergleichender Evidenz einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf jeweils 2 RCTs pro Arm des indirekten Vergleichs herangezogen hat. Aufseiten der Intervention sind die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 eingegangen und aufseiten der Vergleichstherapie die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Dabei lägen für die Endpunkte Gesamtüberleben und UEs jeweils Ergebnisse aus allen 4 Studien vor und für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aus 1 RCT pro Arm des indirekten Vergleichs (Intervention: KEYNOTE 189; Vergleich: KEYNOTE 024).

Der pU ordnet die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 der Evidenzgüte Ib zu. Er schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für alle 4 Studien als niedrig ein. Auf Endpunktebene beurteilt er das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und UEs mit niedrig, während er für die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität angibt, dass eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen sei bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign der Studie KEYNOTE 024 sowie potenziell informative Zensierung und / oder das Fehlen von Werten. Aus Sicht des pU ist es möglich auf Basis des indirekten Vergleichs einen Hinweis auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

Dieser Einschätzung wird nur teilweise gefolgt. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird ebenfalls für alle 4 eingeschlossenen Studien mit niedrig bewertet. Die Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind allerdings nicht verwertbar und die Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189, als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Für die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies führt dazu, dass auf jeder Seite des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial (und daraus abgeleiteter mäßiger Ergebnissicherheit) vorliegt. Abweichend von der Einschätzung des pU sind infolge dessen, die Ergebnisse aus dem

indirekten Vergleich für diese Endpunkte nicht geeignet sind, einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden abzuleiten.

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

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

Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %)

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Einstufung des Zusatznutzens begründet er zum einen mit einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben sowie dem Symptom Verstopfung. Zum anderen leitet er für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen ab. Die vom pU ergänzend dargestellten Endpunkte zieht er teilweise heran, um seine Argumentation zu stützen. Die identifizierten Effektmodifikationen diskutiert der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Auswertung und Interpretierbarkeit von Endpunkten (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2). Dies betrifft insbesondere den Endpunkt Gesamtüberleben, für den keine verwertbaren Auswertungen der relevanten Teilpopulation vorliegen (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Aufgrund dessen ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2 (PD-L1-Expression ≥ 50 %)

Der pU leitet für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet die Einstufung des Zusatznutzens zum einen mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Endpunkt Gesamtüberleben, der durch den ergänzend dargestellten Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gestützt werde. Für die Endpunktkategorie Morbidität leitet er basierend auf 2 Nachteilen bei den Symptomen Mundschmerzen und Alopezie sowie 1 Vorteil bei dem durch ihn ergänzend dargestellten Endpunkt Zeit bis zur 1. Folgetherapie oder Tod insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Auswertung, Interpretierbarkeit und Aussagesicherheit von Endpunkten (siehe Abschnitte 2.6.5.3.2 und 2.4.2.2). Dies betrifft insbesondere den Endpunkt Gesamtüberleben, für den keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen

sowie die nicht hinreichende Aussagesicherheit der Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (siehe Abschnitte 2.4.1.2 und 2.4.2.2). Insgesamt ist keine Abwägung der positiven und negativen Effekte von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs für Fragestellung 2 damit, dass für die Patientenpopulation mit PD-L1 TPS $\geq 50\%$ für Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden Studien vorliegen. Die eingeschlossenen Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 (aufseiten der Intervention) sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie) seien in Population, Studiendauer, Intervention und berichteten Endpunkten vergleichbar.

Diese Einschätzung wird geteilt.

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

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

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

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

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [8]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie angezeigt zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem metastasierenden NSCLC zur Erstlinienbehandlung als nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [27].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation der Erwachsenen mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in

- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$.

Darüber hinaus wird seitens des G-BA davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt allgemein einen hohen medizinischen Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für das metastasierende NSCLC in der Erstlinie. Für die Patientengruppe mit PD-L1-Expression von $< 50\%$ identifiziert er einen besonders hohen Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen, da diese Patientinnen und Patienten laut pU eine besonders ungünstige Überlebensprognose aufweisen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung setzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 an. Dafür zieht der pU eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut heran, die Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2010 bis 2014 beinhaltet [28]. Unter der Annahme konstanter Inzidenzraten bei Männern und einem linearen Anstieg der Inzidenzraten bei Frauen und unter Verwendung der

13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) [29] schätzt der pU 56 979 inzidente Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2019.

Die Eingrenzung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgt in mehreren Schritten. Für die Schritte 1 bis 5 orientiert sich der pU an in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [30] beschriebenen Vorgehen:

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC stützt sich der pU auf 2 Registeranalysen. Aus den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [31] und den Angaben des Tumorregisters München (TRM) [32,33] leitet er einen Anteil von 81,5 % ab. Laut pU ergeben sich 46 438 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

2) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach UICC setzt der pU einen Anteilswert von 48,1 % an. Dieser basiert laut pU auf Angaben des TRM [32], der ADT / KoQT [31] und auf einer Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013 [34]. Der pU berechnet auf diese Weise 22 352 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC.

3) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC, die eine Erstlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Tragenden Gründen zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [30]. Diesen entnimmt der pU eine Spanne von 76,9 % bis 78,5 %. Der pU überträgt diese Anteilswerte auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl und berechnet somit 17 189 bis 17 546 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC, bei denen eine Erstlinienbehandlung durchgeführt wird.

4) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Im nächsten Schritt ermittelt der pU jeweils die Anzahl der EGFR- bzw. ALK-positiven Patientinnen und Patienten und zieht diese im Anschluss von der in Schritt 3 ermittelten Patientenzahl ab.

Auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [30] bestimmt der pU zunächst einen Anteilswert von 4,9 % EGFR-positiven Tumormutationen und überträgt diesen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3. Auf diese Weise ermittelt der pU 842 bis 860 EGFR-positive Patientinnen und Patienten.

Der pU setzt für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver Tumormutation eine Spanne von 2 % bis 3,9 % an. Als Quelle verweist er ebenfalls auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [30]. Auf diese Weise berechnet er 351 bzw. 670 ALK-positive Patientinnen und Patienten.

Anschließend zieht er die Anzahl der EGFR- und ALK-positiven Patientinnen und Patienten von der in Schritt 3 ermittelten Patientenzahl ab. Es ergeben sich somit laut pU 15 676 bis 16 336 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird.

5) Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten anhand der PD-L1-Expression in Patienten mit $PD-L1 \geq 50\%$ und $< 50\%$ verweist der pU auf die Zulassungsstudie zu Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie (KEYNOTE 024) [35]. Aus dieser leitet der pU einen Anteilswert von 28,9 % für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren von $\geq 50\%$ bzw. 71,1 % für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$ ab.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 ergeben sich somit

- 4530 bis 4721 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- 11 146 bis 11 615 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$

mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird.

6) Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie

Der pU gibt mit Verweis auf 3 Quellen [36-38] für den Anteil des nicht plattenepithelialen NSCLC im metastasierenden Stadium sowohl einen Anteilswert von 81,1 % als auch eine Spanne von 78,6 % bis 84,0 % an. Für die weitere Berechnung zieht der pU jedoch lediglich den Anteilswert in Höhe von 81,1 % heran.

Demnach ergeben sich laut pU basierend auf den Patientenzahlen aus Schritt 5

- 3673 bis 3828 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- 9037 bis 9417 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$

mit metastasierendem nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird.

7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt einen GKV-Anteil von 85,9 % [39-41] für Erwachsene an. Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 6 ergeben sich laut pU

- 3155 bis 3288 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- 7762 bis 8089 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$

mit metastasierendem nicht plattenepithelialem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, bei denen eine Erstlinientherapie durchgeführt wird.

Insgesamt befinden sich laut pU demnach 10 918 bis 11 377 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch im Wesentlichen nachvollziehbar. Im Folgenden werden einzelne methodische Kritikpunkte näher erläutert:

Zur Ausgangsbasis

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung setzt der pU ausschließlich die Inzidenz für das Lungenkarzinom im Jahr 2019 an. Dieses Vorgehen begründet er damit, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um Patientinnen und Patienten in Erstlinientherapie handelt. Der pU hält es für unwahrscheinlich, dass prävalente Patientinnen und Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben.

Diese prävalente Patientenpopulation lässt sich in 2 Patientengruppen unterteilen. Für neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten der Vorjahre in einem metastasierten Stadium (Patientengruppe 1) ist die Begründung des pU nachvollziehbar. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen jedoch vernachlässigt.

Wie der pU in Modul 3 B (Abschnitt 3.2.2) selbst beschreibt, wird auch bei letzterer Patientengruppe bei erstmaliger Therapie des NSCLC im metastasierten Stadium von einer Erstlinienbehandlung gesprochen.

Zu den Schritten 1) und 2)

Der vom pU angegebene Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomen, sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC lassen sich anhand der Angaben des pU rechnerisch sowie methodisch nicht im Detail nachvollziehen. Daher wären u. a. nähere Angaben zur Methodik bei der Einteilung in histologische Gruppen wünschenswert. Im Vergleich zu bisherigen Verfahren in ähnlichen Anwendungsgebieten und in Anbetracht der Quellen liegen diese Anteilswerte jedoch in einer plausiblen Größenordnung.

Zu Schritt 3)

Es ist anzumerken, dass grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC für eine Erstlinientherapie infrage kommen.

Zu Schritt 5)

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression zieht der pU Angaben aus einer von ihm durchgeführten Zulassungsstudie zu Pembrolizumab als Monotherapie heran [35]. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen.

Zu Schritt 6)

Die vom pU angesetzten Anteilswerte sind nicht auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar, da sie sich in ihrer Grundgesamtheit unterscheiden. Der pU überträgt den Anteil nicht plattenepithelialer Karzinome bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasierendem NSCLC auf Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in der Erstlinie. Der pU nimmt daher für die Übertragung des Anteils nicht plattenepithelialer Karzinome implizit an, dass der Anteil für eine nicht plattenepitheliale Tumorphistologie und die Anteile ALK- bzw. EGFR-positiver Tumormutationen unabhängig voneinander sind. Dies trifft für diese beiden Merkmale, wie der pU u. a. in Modul 3 B (Abschnitt 3.2.1) selbst beschreibt, nicht zu, da EGFR- und ALK- positive Tumormutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten [42]. Dieser Schritt führt daher zu weiterer Unsicherheit bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU erklärt, dass aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen für möglich gehalten wird. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Ausgangsbasis ist jedoch tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und bei denen es erst im Betrachtungsjahr zu einer Metastasierung kommt, vernachlässigt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Unter der Annahme konstanter Erkrankungsraten bei Männern und steigenden Erkrankungsraten bei Frauen geht der pU unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung insgesamt von einer zunehmenden Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankung bis zum Jahr 2024 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen, deren Tumore keine EGFR- oder ALK-positive Mutationen aufweisen, für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$:
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung der jeweiligen Zulassung
oder
 - 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)
oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [5-8,11,43-46].

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patienten-individuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

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

Es ist darauf hinzuweisen, dass gemäß aktualisierter Fachinformation (Stand: April 2019) die Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie neben dem vom pU angegebenen Therapieschema (200 mg alle 3 Wochen) auch in einer geringeren Frequenz mit höherer Dosierung (400 mg alle 6 Wochen) möglich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [5-8,11,43-46].

Der Verbrauch der Wirkstoffe, mit Ausnahme von Pembrolizumab bzw. Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Dubois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [47].

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF pro Gabe angegeben. Der pU setzt für seine Berechnung die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF an.

Den Verbrauch für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel berechnet der pU mithilfe der Formel von Calvert. In der Fachinformation [7] wird eine Dosierung empfohlen, die einer Fläche unter der Kurve von 6 mg * min/ml entspricht. Der pU ermittelt eine glomeruläre Filtrationsrate von 127,2 ml/min für Männer und 102 ml/min für Frauen und berechnet anhand dieser einen durchschnittlichen Verbrauch von 837,6 mg pro Patientin bzw. Patient je Behandlungstag.

Der pU setzt für Paclitaxel einen Verbrauch von 1-mal 300 mg plus 2-mal 30 mg pro Gabe an. Die Kombination aus 1-mal 150 mg plus 2-mal 100 mg führt zu einem geringeren Verwurf und stellt eine wirtschaftlichere Alternative dar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2019 wieder.

Der pU setzt für Cisplatin ein Präparat mit je 1 Durchstechflasche mit 10 mg, 50 mg oder 100 mg pro Packung an. Wirtschaftlichere Packungsgrößen für die Kombinationstherapien mit Cisplatin (außer in Kombination mit Paclitaxel und Vinorelbin) erfordern eine größere Anzahl an Durchstechflaschen.

Für Vinorelbin ist ein Präparat mit wirtschaftlicheren Packungsgrößen verfügbar.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin das Präparat eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-

Richtlinie [3] keine Anerkennung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat und das Präparat somit in diesem Fall nicht verordnungsfähig ist. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Präparats ergeben sich nach eigenen Berechnungen jedoch nur geringfügige Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Pemetrexed setzt der pU für die Begleitmedikation insgesamt zu hohe Kosten an, da er z. B. für Folsäure nicht das wirtschaftlichste Präparat berücksichtigt.

Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin können für die Prä- und Posthydratation auch höhere Kosten entstehen, da gemäß Fachinformation [6] auch ein höherer Verbrauch an Natriumchloridlösung anfallen kann.

Für Docetaxel berücksichtigt der pU Kosten für eine Begleitmedikation bestehend aus einem Kortikosteroid. Laut Fachinformation [45] handelt es sich bei dieser Begleitmedikation um eine nicht zwingend notwendige Leistung.

Der pU setzt für Vinorelbin Kosten für ein Lösungsmittel zur Verdünnung an. Hierin besteht kein regelhafter Unterschied zu den anderen Wirkstoffen.

Für die Kombinationstherapien mit Carboplatin (außer in Kombination mit Docetaxel und Paclitaxel) können am jeweils 1. Behandlungstag pro Zyklus gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [48] höhere Kosten für die Infusionstherapie anfallen, wenn die Gesamtdauer der Infusion 60 Minuten überschreitet.

Zusätzlich zu den vom pU angesetzten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können für Pembrolizumab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie z. B. für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter anfallen.

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe einen Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in Höhe von 85 € gemäß den Angaben eines Gutachtens der 2HM & Associates GmbH [49]. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar. Es ist stattdessen ein Zuschlag in Höhe von 71 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. 81 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen für die weiteren Wirkstoffe gemäß Anlage 3 zur Hilfstaxe [50] zu berücksichtigen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 30 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 179 424,88 € und für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin Jahrestherapiekosten pro Patientin

bzw. Patient in Höhe von 182 588,24 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.

Die Jahrestherapiekosten für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ebenfalls die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten, da mit einer wirtschaftlicheren Packungskombination ein geringerer Verwurf möglich ist.

Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar, da ein Präparat mit wirtschaftlicherer Packungsgröße verfügbar ist.

Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Der pU berücksichtigt für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu hohe Kosten an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Du pU macht Angaben zu Kontraindikationen, die den Fachinformationen von Pembrolizumab und den Kombinationspartnern [5,6,8,11] zu entnehmen sind sowie zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen.

Er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen, da laut pU mangels belastbarer Daten eine Aussage über zu erwartende Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen kann.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Ausgangsbasis ist jedoch tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und bei denen es erst im Betrachtungsjahr zu einer Metastasierung kommt, vernachlässigt werden.

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</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 [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

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

Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$	3155–3288	Die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Ausgangsbasis ist jedoch tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und bei denen es erst im Betrachtungsjahr zu einer Metastasierung kommt, vernachlässigt werden.
	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression von $< 50\%$	7762–8089	

a: Angabe des pU
ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen bei Erwachsenen	179 424,88–182 588,24	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.
Pembrolizumab	Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 %	105 307,35	Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar.
Cisplatin +	Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %		Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.
Docetaxel		28 570,03	
Gemcitabin		15 749,65–16 290,08	
Paclitaxel		28 992,31	
Pemetrexed		74 222,42	
Vinorelbin		14 276,33–15 535,79	
Carboplatin +			
Docetaxel		31 917,33	
Gemcitabin		18 913,01	
Paclitaxel		32 699,84	
Pemetrexed		77 385,78	
Vinorelbin		17 165,14–18 424,60	
nab-Paclitaxel		53 951,03	

a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nab: nanoparticle albumin bound; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation und sind in Abschnitt 3.4 des vorliegenden Nutzendossiers zu den Anwendungsgebieten B und C ausführlich zusammengefasst.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten zur Verfügung gestellt.

Bei Patienten mit NSCLC wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab als Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie) vor Beginn einer Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit NSCLC, deren Tumoren PD-L1 exprimieren, abwägen.

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.

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

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie häufiger auf als unter einer Pembrolizumab-Monotherapie oder unter einer Chemotherapie allein, da beide Komponenten dazu beitragen. Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung.

Die Patienten müssen insbesondere auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich

schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

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

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

Maßnahmen zur Risikominimierung

Alle zulassungsbehördlich genehmigten Routinemaßnahmen sowie zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung und Pharmakovigilanz sind im aktuell genehmigten Risikomanagementplan beschrieben (siehe Abschnitt 3.4.4). Eine zentrale Rolle spielen das Schulungs- und Informationsmaterial als zusätzliche Risikominimierungsmaßnahme, sowie die Fachinformation als Routinemaßnahme.

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

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

- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.01.2019 [Zugriff: 25.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.
4. Merck Sharp Dohme. NL-Haarlem: Fachinformation Keytruda (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2019.
5. Eli Lilly Nederland. Fachinformation ALIMTA (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar. 2018.
6. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember. 2015.
7. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. MSD Sharp & Dohme. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 10.05.2017 [Zugriff: 18.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 509). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-06_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2018 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0.; AWMF-Registernummer: 020/007OL; Februar 2018 [online]. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf.
13. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for participants with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042): China extension study; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850444>.
14. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16(2): 141-151.
15. Yang JC, Hirsh V, Schuler M, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Mok TS et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3342-3350.
16. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327-3334.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
20. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
21. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments: about EQ-5D [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.

22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
25. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices; part 2. *Value Health* 2011; 14(4): 429-437.
26. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
27. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32(1): 44-51.
28. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Lunge Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben; Stand: 29. November 2017 [online]. [Zugriff: 14.02.2019]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
30. 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; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 03.08.2017 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.

31. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland (2002–2011) [online]. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
32. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34; nicht-kleinzell. BC; Survival; Stand: 9. August 2018 [online]. 18.01.2019. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
33. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34; kleinzell. BC; Survival; Stand: 9. August 2018 [online]. [Zugriff: 18.01.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
34. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
35. Merck Sharp Dohme. A randomized open-label phase III trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study KEYNOTE 024 (P024V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
36. Clinical Research platform Into molecular testing, treatment outcome of non-Small cell lung carcinoma patients: interim analysis. 2018.
37. De Castro J, Tagliaferri P, De Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26(6): e12734.
38. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
39. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2018 [online]. 07.01.2019 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf.
40. Statistisches Bundesamt. 13th coordinated population projection for Germany: age structure 2018 [online]. [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g>.

41. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Bevölkerungsstand: 30. Juni 2018 [online]. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
42. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 77(2): 49-54.
43. Fresenius Kabi Deutschland. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation; Stand: Januar. 2015.
44. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November. 2016.
45. Fresenius Kabi Deutschland. Fachinformation DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juli. 2018.
46. Medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
47. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
48. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2019 [online]. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1._Quartal_2019.pdf.
49. 2HM Associates. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise: ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie [online]. 2018. URL: https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Publikationen/Studien/ermittlung-der-erforderlichkeit-und-des-ausmasses-von-aenderungen-der-in-der-arzneimittelpreisverordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=12.
50. GKV Spitzenverband. Anlage 3; Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand: 01. Januar 2015 [online]. [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

Fragestellung 1 – Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %

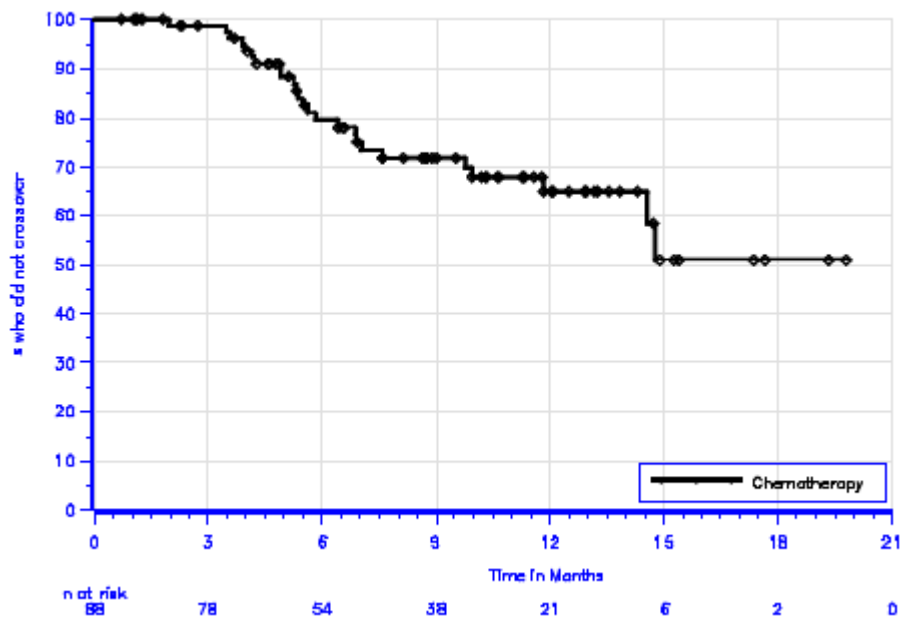


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1)

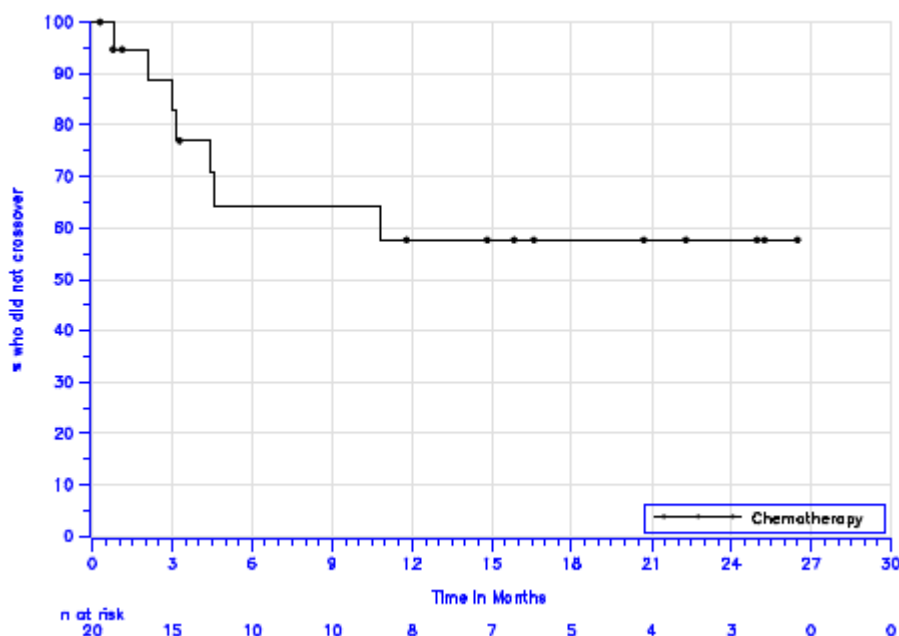


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel vom Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 021G (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1)

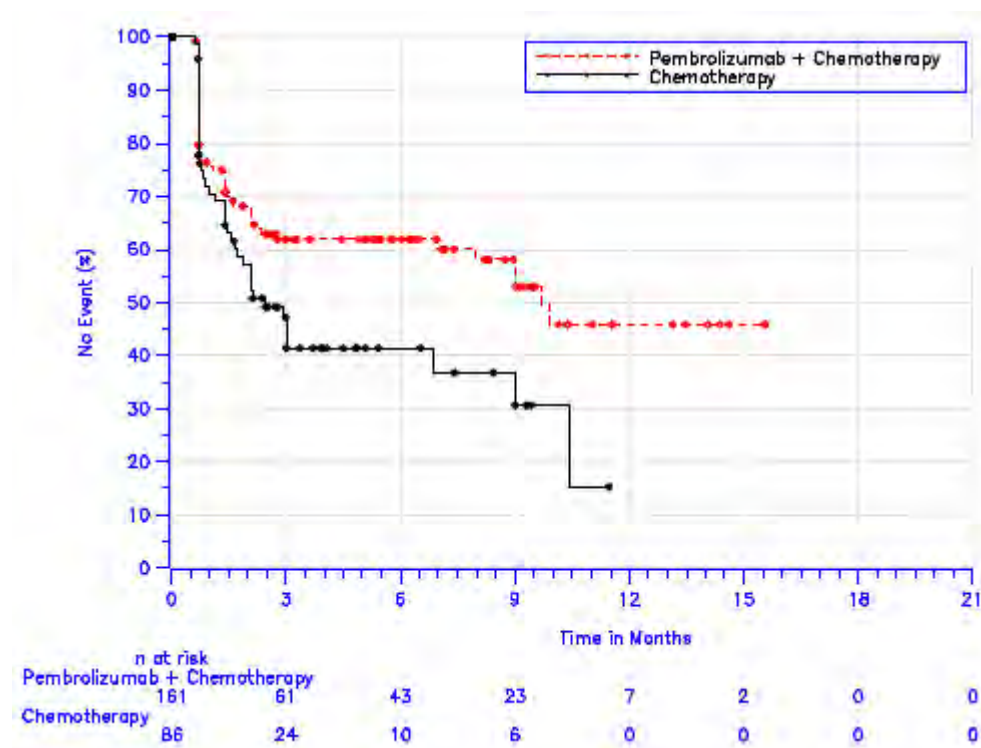


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt: 08.11.2017, Fragestellung 1)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) legt der pU für die relevanten Teilpopulationen zu allen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und immunvermittelten UEs Effektschätzungen aus Ereigniszeitanalysen vor. Auf Ebene des bevorzugten Begriffs (PTs) nach MedDRA liegen weder für die Einzelstudien noch für die Metaanalyse Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor. Zu PTs werden Ereignisraten nur dann dargestellt, wenn die zugehörige SOC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse zeigt und bestimmte Schwellenwerte für die Häufigkeiten erreicht werden. Aufgrund dessen sind Ergebnisse zu häufigen Nebenwirkungen nur auf SOC-Ebene dargestellt. Auf eine Darstellung der häufigen PTs wird infolge der Unvollständigkeit verzichtet (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOC's gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 31: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G)

SOC ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19	Carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19
Gesamtrate UEs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9 (47,4)	12 (63,2)
Herzerkrankungen	3 (15,8)	2 (10,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (10,5)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	1 (5,3)	2 (10,5)
Augenerkrankungen	7 (36,8)	3 (15,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (94,7)	15 (78,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (78,9)	10 (52,6)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (10,5)	1 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (73,7)	9 (47,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (26,3)	3 (15,8)
Untersuchungen	13 (68,4)	8 (42,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (63,2)	7 (36,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (57,9)	8 (42,1)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (63,2)	6 (31,6)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (42,1)	2 (10,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (26,3)	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (78,9)	11 (57,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	15 (78,9)	9 (47,4)
Gefäßerkrankungen	7 (36,8)	2 (10,5)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G)

SOC ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19	Carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (15,8)	2 (10,5)
Herzerkrankungen	1 (5,3)	1 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (5,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (5,3)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (10,5)	0 (0)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (5,3)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (15,8)	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (5,3)	0 (0)
Untersuchungen	2 (10,5)	2 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (15,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (5,3)	3 (15,8)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (15,8)	1 (5,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (5,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (26,3)	2 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (5,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G)

SOC ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19	Carboplatinbasierte Chemotherapie N = 19
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (10,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (5,3)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	1 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0 (0)	1 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (5,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (5,3)	0 (0)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 34: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 161	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 87
Gesamtrate UEs		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	98 (60,9)	53 (60,9)
Herzerkrankungen	17 (10,6)	7 (8,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	22 (13,7)	8 (9,2)
Endokrine Erkrankungen	14 (8,7)	5 (5,7)
Augenerkrankungen	40 (24,8)	17 (19,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	129 (80,1)	67 (77,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	123 (76,4)	64 (73,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	85 (52,8)	49 (56,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (7,5)	7 (8,0)
Untersuchungen	66 (41,0)	36 (41,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	86 (53,4)	42 (48,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	61 (37,9)	34 (39,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (6,2)	4 (4,6)
Erkrankungen des Nervensystems	78 (48,4)	39 (44,8)
Psychiatrische Erkrankungen	27 (16,8)	14 (16,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	22 (13,7)	13 (14,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	81 (50,3)	50 (57,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	75 (46,6)	34 (39,1)
Gefaßerkrankungen	24 (14,9)	12 (13,8)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 35: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 161	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 87
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48 (29,8)	30 (34,5)
Herzerkrankungen	10 (6,2)	4 (4,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (10,6)	7 (8,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (11,8)	9 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	24 (14,9)	15 (17,2)
Untersuchungen	12 (7,5)	10 (11,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (7,5)	11 (12,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (7,5)	13 (14,9)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 36: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 161	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 87
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,6)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (2,5)	1 (1,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,9)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (3,7)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,1)	1 (1,1)
Untersuchungen	5 (3,1)	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	3 (3,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (3,7)	2 (2,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (3,1)	3 (3,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	1 (1,1)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 37: Häufige immunvermittelte UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 161	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 87
Gesamtrate immunvermittelte UEs		
Endokrine Erkrankungen	14 (8,7)	5 (5,7)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: MedDRA-Version 20.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien

Tabelle 38: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie KEYNOTE 021G, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll)

Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 59	Carboplatinbasierte Chemotherapie N = 37
Gesamtrate	28 (47,5)	17 (45,9)
Avelumab	3 (5,1)	0 (0)
Carboplatin	5 (8,5)	2 (5,4)
Docetaxel	5 (8,5)	1 (2,7)
Nivolumab	2 (3,4)	11 (29,7)
Pembrolizumab	6 (10,2)	3 (8,1)
Pemetrexed	9 (15,3)	4 (10,8)

a: Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob es sich bei den dargestellten Angaben, um Folgetherapien oder Begleitbehandlungen handelt.
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 39: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie KEYNOTE 189, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll^b)

Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 410	Platinbasierte Chemotherapie ^a N = 206
Gesamtrate	125 (30,5)	43 (20,9)
Carboplatin	26 (6,3)	4 (1,9)
Docetaxel	58 (14,1)	17 (8,3)
Nivolumab	16 (3,9)	16 (7,8)
Pemetrexed	22 (5,4)	5 (2,4)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob bei den dargestellten Angaben, Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll berücksichtigt wurden.
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Studie KEYNOTE 042, gesamte Studienpopulation)

Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^c N = 637	Platinbasierte Chemotherapie ^c N = 637
Gesamtrate	240 (37,7)	280 (44,0)
Carboplatin	142 (22,3)	48 (7,5)
Cisplatin	87 (13,7)	25 (3,9)
Docetaxel	63 (9,9)	107 (16,8)
Gemcitabin	51 (8,0)	64 (10,0)
Nivolumab	15 (2,4)	89 (14,0)
Paclitaxel	65 (10,2)	23 (3,6)
Pemetrexed	89 (14,0)	17 (2,7)

a: Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob es sich bei den dargestellten Angaben, um Folgetherapien oder Begleitbehandlungen handelt.

b: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed

c: in der gesamten Studienpopulation bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel

n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Anhang D – Ergänzende Darstellung zum Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1)

Tabelle 41: Ergebnisse (EQ-5D-VAS) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
Morbidität					
Gesundheitszustand					
EQ-5D-VAS (≥ 10 Punkte) ^c					
021G			Endpunkt nicht erhoben		
189	161	5,1 [2,8; 7,8] 71 (44,1)	86	2,6 [1,4; 4,8] 42 (48,8)	0,83 [0,56; 1,24]; 0,363
EQ-5D-VAS (≥ 7 Punkte) ^c					
021G			Endpunkt nicht erhoben		
189	161	3,1 [2,1; 5,8] 78 (48,4)	86	2,1 [1,4; 4,5] 45 (52,3)	0,88 [0,60; 1,28]; 0,502
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv); 2-seitiger asymptotischer p-Wert c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 bzw. ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Euro QoL-5 Dimensions); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala, vs.: versus					

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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