

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1 B/C

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	38
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	42
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	49

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen.....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemer)	17
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen).....	21
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemer)	26
Tabelle 1-11: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus dem indirekten Vergleich).....	30
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	42
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	43
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	44
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	45
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	46

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
ASaT	All Subjects as Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EuroQoL-5 Dimensions)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma)
HR	Hazard Ratio
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect Treatment Comparison)
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LQ	Lebensqualität
n.a.	Nicht anwendbar
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
QLQ-C30	Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire - Cancer 30)
QLQ-LC13	Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
TPC	Treatment of Physician's Choice
TPS	Tumor Proportion Score
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, 85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Alexa Meyer
Position:	Leitung Market Access Onkologie
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49-162-100 7857
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	alexa.meyer@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme B.V.
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death-1“-[PD-1]-Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01XC18
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; PD-1: Programmed Cell Death 1	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Auf der Suche nach neuen effektiven Therapieoptionen beim Lungenkarzinom kommt der Immunonkologie und hier insbesondere der Hemmung der Bindung von PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) an PD-1 (Programmed Cell Death 1) eine besondere Bedeutung zu.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 (Programmed Cell Death-Ligand 2) blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können. Durch die Expression der Liganden PD-L1 und PD-L2 können also sowohl Tumorzellen selbst, als auch Fibroblasten aus dem Tumorstroma die Immunantwort auf den Tumor verändern.

Unter den weiteren zugelassenen Arzneimitteln im Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) ohne Vorbehandlung“ werden folgende Hauptgruppen unterschieden:

- Hauptgruppe I – Chemotherapien: Carboplatin, Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Hauptgruppe II – Zielgerichtete Therapien: Afatinib, Alectinib, Bevacizumab, Ceritinib, Crizotinib, Dabrafenib, Erlotinib, Gefitinib, Necitumumab, Osimertinib, Trametinib

Der Wirkmechanismus von KEYTRUDA[®] unterscheidet sich grundlegend vom Wirkmechanismus sämtlicher in den Hauptgruppen I und II gelisteten, in Deutschland zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC zugelassenen Arzneimittel.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier^a
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	Nein	04.09.2018	B
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt.	Nein	11.03.2019	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA[®] zur Anwendung als Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem NSCLC mit TPS \geq 50 % war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274. Die Nutzenbewertung von KEYTRUDA[®] zur Anwendung als Monotherapie bei vorbehandelten Patienten war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^a	29.07.2016
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.	02.05.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt. ^b	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. ^c	12.12.2018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC (genehmigt am 27.01.2017) wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

b: Im Rahmen der Type II Variation II/052 (genehmigt am 06.07.2018) wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Wortlaut lautete: KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.

c: Siehe Kodierung A, insbesondere Modul 2A des vorliegenden Nutzendossiers.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	<p>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer):</p> <p><i>Platinbasierte Chemotherapie:</i></p> <p>Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus</p> <p><i>oder</i></p> <p>Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum</p> <p>(nur für Patientinnen und Patienten, die für eine Platin-basierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)¹</p> <p><i>oder</i></p>

¹ Die vom G-BA zitierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wurde aktualisiert und trat am 05.01.2019 in Kraft. Der Wortlaut der zVT wurde entsprechend an die aktualisierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie angepasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %:</i> Pembrolizumab als Monotherapie
C	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)	<i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer):</i> <i>Platinbasierte Chemotherapie:</i> Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine Platin-basierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) ² <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %:</i> Pembrolizumab als Monotherapie
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

² Die vom G-BA zitierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie wurde aktualisiert und trat am 05.01.2019 in Kraft. Der Wortlaut der zVT wurde entsprechend an die aktualisierte Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie angepasst.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Anwendungsgebiet des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC (Kodierung B)

Am 27.11.2017 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2017-B-203) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung B statt. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt“.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung B – erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen – festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT), welche in Tabelle 1-7 gelistet sind:

- Für Patienten mit PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) ist die zVT eine platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und Cisplatin oder Pemetrexed und Carboplatin gemäß Off-Label-Verordnung)
- Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist die zVT Pembrolizumab-Monotherapie

Anwendungsgebiet des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC (Kodierung C)

Am 30.01.2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-249) mit dem G-BA für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung C statt. Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet „KEYTRUDA® ist in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen angezeigt“.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der für das Anwendungsgebiet mit der Kodierung C – erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC – festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien, welche in Tabelle 1-7 gelistet sind:

- Für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) ist die zVT eine platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin und nab-Paclitaxel oder Carboplatin und Paclitaxel gemäß Off-Label-Verordnung)
- Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ist die zVT Pembrolizumab-Monotherapie

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen des Anwendungsgebietes metastasierendes nicht-plattenepitheliales NSCLC (Kodierung B)

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung („Treatment of Physician’s Choice“ Survey, TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse beider Teilpopulationen basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfarzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed Off-Label eingesetzt hat.

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) beim metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) liegen mit den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zwei randomisierte kontrollierte Phase-III-Studien vor, die Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT platinbasierte Chemotherapie vergleichen und welche im Rahmen einer Meta-Analyse auf Basis patientenindividueller Daten zusammengefasst werden. Die Auswertung patientenberichteter Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde, bedingt durch Abweichungen der in den Studien erhobenen Endpunkte, nur auf Einzelstudienebene durchgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a			Platinbasierte Chemotherapie ^a			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Mortalität^f								
Gesamtüberleben	182	60 (33,0)	Nicht erreicht [-; -]	108	58 (53,7)	12,1 [8,9; 20,9]	0,55 [0,38; 0,79]	0,001
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	182	109 (59,9)	8,1 [6,5; 9,3]	108	85 (78,7)	5,1 [4,8; 7,0]	0,66 [0,49; 0,88]	0,004
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen ^g								
Erschöpfung	161	88 (54,7)	1,4 [1,1; 2,1]	86	57 (66,3)	1,4 [0,8; 1,6]	0,73 [0,52; 1,03]	0,071
Übelkeit und Erbrechen	161	79 (49,1)	2,1 [1,4; 4,9]	86	46 (53,5)	1,6 [1,4; 5,3]	0,94 [0,65; 1,37]	0,748
Schmerzen	161	71 (44,1)	5,3 [2,5; 8,3]	86	43 (50,0)	2,6 [1,5; 5,3]	0,77 [0,52; 1,14]	0,195
Dyspnoe	161	62 (38,5)	7,4 [3,5; 19,5]	86	38 (44,2)	5,1 [2,8; 9,0]	0,88 [0,58; 1,35]	0,564
Schlaflosigkeit	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [8,0; -]	86	34 (39,5)	4,1 [2,6; -]	0,71 [0,45; 1,12]	0,140
Appetitverlust	161	60 (37,3)	7,2 [4,9; -]	86	33 (38,4)	6,9 [2,8; -]	1,02 [0,66; 1,58]	0,917
Verstopfung	161	54 (33,5)	9,7 [8,0; -]	86	42 (48,8)	2,5 [1,6; 9,0]	0,59 [0,38; 0,90]	0,013
Diarrhö	161	49 (30,4)	Nicht erreicht [5,2; -]	86	28 (32,6)	11,3 [4,8; -]	0,92 [0,57; 1,48]	0,718
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen ^g								
Dyspnoe	161	92 (57,1)	2,1 [1,4; 2,9]	86	47 (54,7)	2,6 [1,7; 3,7]	1,13 [0,78; 1,61]	0,521
Husten	161	53 (32,9)	15,2 [5,4; 15,6]	86	27 (31,4)	11,5 [4,1; -]	1,04 [0,65; 1,67]	0,863
Hämoptoe	161	7 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	86	7 (8,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,16; 1,31]	0,144
Mundschmerzen	161	60 (37,3)	7,4 [3,1; -]	86	26 (30,2)	Nicht erreicht [3,0; -]	1,21 [0,75; 1,94]	0,442
Dysphagie	161	31 (19,3)	Nicht erreicht [11,5; -]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	0,72 [0,41; 1,26]	0,249
Periphere Neuropathie	161	65 (40,4)	6,0 [3,2; 9,0]	86	34 (39,5)	5,1 [2,9; 11,5]	0,84 [0,55; 1,29]	0,430
Alopezie	161	67 (41,6)	3,1 [2,1; -]	86	29 (33,7)	11,3 [4,8; -]	1,33 [0,85; 2,10]	0,215
Schmerzen (Brust)	161	46 (28,6)	12,1 [8,0; 19,5]	86	21 (24,4)	11,8 [7,4; -]	1,11 [0,65; 1,91]	0,694
Schmerzen (Arm/Schulter)	161	40 (24,8)	Nicht erreicht [11,1; -]	86	25 (29,1)	Nicht erreicht [3,6; -]	0,75 [0,45; 1,25]	0,265
Schmerzen (andere)	161	60 (37,3)	7,6 [4,3; -]	86	38 (44,2)	3,0 [2,6; 8,6]	0,71 [0,46; 1,09]	0,116

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie ^a			Platinbasierte Chemotherapie ^a			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS ^g								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	161	71 (44,1)	5,1 [2,8; 7,8]	86	42 (48,8)	2,6 [1,4; 4,8]	0,83 [0,56; 1,24]	0,363
EQ-5D VAS (7 Punkte)	161	78 (48,4)	3,1 [2,1; 5,8]	86	45 (52,3)	2,1 [1,4; 4,5]	0,88 [0,60; 1,28]	0,502
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ^f								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	182	105 (57,7)	10,2 [8,3; 12,0]	108	83 (76,9)	6,0 [4,9; 7,6]	0,60 [0,45; 0,80]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	161	70 (43,5)	5,2 [2,3; 9,7]	86	40 (46,5)	4,1 [2,5; 7,0]	1,02 [0,68; 1,52]	0,939
Körperliche Funktion	161	75 (46,6)	5,2 [2,7; 7,8]	86	45 (52,3)	2,9 [2,1; 4,9]	0,84 [0,57; 1,23]	0,369
Rollenfunktion	161	74 (46,0)	3,1 [1,7; 7,8]	86	43 (50,0)	2,7 [1,9; 5,0]	0,90 [0,62; 1,33]	0,605
Emotionale Funktion	161	49 (30,4)	17,7 [8,0; 17,7]	86	30 (34,9)	12,5 [3,6; -]	0,87 [0,55; 1,38]	0,555
Kognitive Funktion	161	73 (45,3)	5,5 [2,5; 7,4]	86	39 (45,3)	3,6 [2,2; 7,2]	0,95 [0,64; 1,42]	0,809
Soziale Funktion	161	87 (54,0)	2,1 [1,6; 4,8]	86	47 (54,7)	1,9 [1,4; 3,4]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	180	180 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	106	103 (97,2)	0,4 [0,4; 0,6]	1,05 [0,82; 1,34]	0,707
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁱ	180	78 (43,3)	66,0 [35,3; -]	106	52 (49,1)	35,4 [16,6; -]	0,79 [0,56; 1,13]	0,196
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	108 (60,0)	18,0 [13,3; 26,3]	106	74 (69,8)	14,6 [9,4; 18,0]	0,74 [0,55; 0,9957]	0,047
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	180	41 (22,8)	76,6 [69,6; -]	106	17 (16,0)	Nicht erreicht [79,7; -]	1,05 [0,59; 1,87]	0,859
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	180	31 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	12 (11,3)	Nicht erreicht [72,3; -]	1,31 [0,67; 2,57]	0,424
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	180	13 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	106	1 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	6,97 [0,91; 53,51]	0,062
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	180	14 (7,8)	Nicht erreicht [-; -]	106	3 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,25 [0,64; 7,88]	0,204

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Platinbasierte Chemotherapie ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
N		N				

a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.
b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08.11.2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31.05.2017
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Meta-Analyse: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, PD-L1 Status (≥ 1 vs. $<1\%$), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv) als Kovariaten und stratifiziert nach Studie. Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 basieren auf Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1 Status (≥ 1 vs. $<1\%$), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (Nie vs. Ehemals / Aktiv)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Anzahl der Patienten: ITT; Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G
g: Anzahl der Patienten: FAS; Ergebnisse basieren allein auf der Studie KEYNOTE 189; Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 189
h: Anzahl der Patienten: ASaT; Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G für Patienten mit PD-L1 TPS $< 50\%$ (inkl. Nicht-Expriemierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0,55; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [0,38; 0,79]; $p = 0,001$). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie um 45 %.

Morbidität

Basierend auf der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS $< 50\%$ (inkl. Nicht-Expriemierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,60; 95 %-KI: [0,45; 0,80]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab-Arm bei 10,2 Monaten (95 %-KI: [8,3; 12,0]) und bei Patienten im Chemotherapie-Arm bei 6,0 Monaten (95 %-KI: [4,9; 7,6]).

Auf Basis der Einzelstudie KEYNOTE 189 zeigt sich für die Krankheitssymptomatik für die Patienten mit PD-L1 TPS $< 50\%$ (inkl. Nicht-Expriemierer) in der Symptomskala Verstopfung des EORTC Kernfragebogens zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (EORTC QLQ-C30) ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 0,59; 95 %-KI: [0,38; 0,90];

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p = 0,013) hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie. In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des EORTC ergänzenden Fragebogens zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (EORTC QLQ-LC13) und der visuellen Analogskala des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse für die Endpunktkategorie Unerwünschte Ereignisse basieren auf der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G. Für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR: 0,74; 95 %-KI: [0,55; 0,9957]; p = 0,047.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % beim metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % liegt keine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor. Gegenüber platinbasierter Chemotherapie liegt sowohl für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G), als auch für Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) hochwertige Evidenz in Form von vier randomisierten kontrollierten Studien vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Pemetrexed und entweder Cisplatin oder Carboplatin nach Off-Label-Verordnung). Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse sowie Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod werden die Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt. Für patientenberichtete Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird, bedingt durch Abweichungen der in den Studien erhobenen Endpunkte, ein indirekter Vergleich der Ergebnisse der RCT KEYNOTE 189 mit der RCT KEYNOTE 024 dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus indirekten Vergleichen)

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b vs. KEYNOTE 024 ^b + KEYNOTE 042 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie ^a			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Mortalität								
Gesamtüberleben ^f	95	20 (21,1)	Nicht erreicht [-;-]	165	76 (46,1)	18,0 [14,8;24,9]	0,40 [0,20;0,79]	0,008
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	95	45 (47,4)	11,1 [9,2;-]	165	105 (63,6)	8,1 [5,4;12,9]	0,42 [0,25;0,71]	0,001
Morbidität^g								
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen								
Erschöpfung	82	56 (68,3)	1,6 [0,9;2,3]	73	34 (46,6)	6,7 [1,4;-]	1,26 [0,64;2,46]	0,500
Übelkeit und Erbrechen	82	50 (61,0)	2,1 [1,5;3,3]	73	20 (27,4)	15,9 [15,9;-]	2,05 [0,94;4,46]	0,070
Schmerzen	82	46 (56,1)	4,8 [2,2;7,9]	73	34 (46,6)	7,6 [2,1;11,8]	1,47 [0,70;3,07]	0,305
Dyspnoe	82	35 (42,7)	9,3 [5,7;-]	73	17 (23,3)	Nicht erreicht [9,9;-]	2,29 [0,94;5,58]	0,068
Schlaflosigkeit	82	35 (42,7)	11,1 [3,5;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [-;-]	1,29 [0,55;3,03]	0,553
Appetitverlust	82	42 (51,2)	5,7 [2,6;13,9]	73	24 (32,9)	Nicht erreicht [6,7;-]	1,41 [0,64;3,11]	0,396
Verstopfung	82	43 (52,4)	3,5 [2,1;9,3]	73	20 (27,4)	Nicht erreicht [11,8;-]	2,20 [0,98;4,96]	0,056
Diarrhö	82	22 (26,8)	Nicht erreicht [9,9;-]	73	15 (20,5)	Nicht erreicht [12,5;-]	1,78 [0,59;5,37]	0,309
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen								
Dyspnoe	82	47 (57,3)	3,0 [2,1;5,7]	73	29 (39,7)	9,7 [3,5;-]	1,25 [0,59;2,65]	0,558
Husten	82	26 (31,7)	Nicht erreicht [9,3;-]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [8,5;-]	1,14 [0,46;2,82]	0,774
Hämoptoe	82	4 (4,9)	Nicht erreicht [-;-]	73	5 (6,8)	Nicht erreicht [-;-]	2,26 [0,30;16,81]	0,428
Mundschmerzen	82	33 (40,2)	Nicht erreicht [3,3;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [-;-]	2,60 [1,04;6,50]	0,041
Dysphagie	82	25 (30,5)	Nicht erreicht [9,5;-]	73	11 (15,1)	Nicht erreicht [-;-]	2,97 [0,96;9,14]	0,058
Periphere Neuropathie	82	37 (45,1)	8,4 [2,8;-]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [7,6;-]	2,11 [0,87;5,15]	0,099
Alopezie	82	36 (43,9)	7,0 [3,3;-]	73	7 (9,6)	Nicht erreicht [-;-]	5,59 [2,00;15,63]	0,001
Schmerzen (Brust)	82	18 (22,0)	Nicht erreicht [14,9;-]	73	14 (19,2)	Nicht erreicht [11,7;-]	0,86 [0,30;2,50]	0,786
Schmerzen (Arm/Schulter)	82	24 (29,3)	17,3 [12,2;17,3]	73	21 (28,8)	Nicht erreicht [5,8;-]	0,49 [0,19;1,25]	0,136
Schmerzen (andere)	82	42 (51,2)	7,4 [2,5;9,2]	73	33 (45,2)	7,6 [3,5;10,7]	1,08 [0,51;2,26]	0,846

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b vs. KEYNOTE 024 ^b + KEYNOTE 042 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin- Chemotherapie ^a			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Krankheitssymptomatik Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	82	41 (50,0)	5,8 [2,6;-]	73	28 (38,4)	Nicht erreicht [2,1;-]	1,40 [0,65;3,02]	0,394
EQ-5D VAS (7 Punkte)	82	44 (53,7)	2,8 [1,7;9,7]	73	32 (43,8)	3,6 [1,4;-]	1,43 [0,69;2,97]	0,337
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	95	41 (43,2)	18,0 [11,3;-]	165	105 (63,6)	10,3 [8,0;13,1]	0,52 [0,31;0,88]	0,015
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^f								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus/LQ	82	44 (53,7)	4,9 [2,2;12,2]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [1,4;-]	1,06 [0,51;2,18]	0,881
Körperliche Funktion	82	42 (51,2)	5,8 [2,6;11,6]	73	36 (49,3)	7,6 [1,5;11,0]	1,15 [0,57;2,33]	0,701
Rollenfunktion	82	45 (54,9)	4,8 [1,6;8,1]	73	27 (37,0)	Nicht erreicht [3,5;-]	1,51 [0,71;3,19]	0,285
Emotionale Funktion	82	27 (32,9)	Nicht erreicht [7,9;-]	73	19 (26,0)	Nicht erreicht [11,8;-]	1,16 [0,46;2,93]	0,754
Kognitive Funktion	82	39 (47,6)	9,5 [3,0;13,8]	73	29 (39,7)	Nicht erreicht [3,5;-]	0,49 [0,23;1,04]	0,063
Soziale Funktion	82	48 (58,5)	2,3 [1,4;6,9]	73	22 (30,1)	Nicht erreicht [9,2;-]	2,41 [1,13;5,16]	0,023
Unerwünschte Ereignisse^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	94	94 (100,0)	0,6 [0,4;0,9]	165	160 (97,0)	1,3 [1,0;2,1]	1,29 [0,84; 1,98]	0,240
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ⁱ	94	49 (52,1)	42,0 [21,4;-]	165	80 (48,5)	43,3 [31,6;90,1]	0,59 [0,32; 1,09]	0,094
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	70 (74,5)	16,0 [11,3;25,3]	165	88 (53,3)	37,6 [18,1;54,1]	1,52 [0,89; 2,58]	0,124
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	94	32 (34,0)	79,7 [59,3;-]	165	27 (16,4)	Nicht erreicht [-;-]	2,45 [0,82; 7,31]	0,108
Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	94	29 (30,9)	Nicht erreicht [63,3;-]	165	51 (30,9)	105,1 [51,1;-]	0,59 [0,17; 2,06]	0,409
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	94	6 (6,4)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,17 [0,02; 1,48]	0,108
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	94	11 (11,7)	Nicht erreicht [-;-]	165	17 (10,3)	Nicht erreicht [-;-]	0,41 [0,06; 2,86]	0,367

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien: KEYNOTE 189 ^b + KEYNOTE 021G ^b vs. KEYNOTE 024 ^b + KEYNOTE 042 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a		Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab-Monotherapie	
	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%) Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
<p>a: Als Chemotherapie wurde im Rahmen der Studien die Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin untersucht.</p> <p>b: Datenschnitt KEYNOTE 189: 08.11. 2017; Datenschnitt KEYNOTE 021G: 31.05.2017; Datenschnitt KEYNOTE 024: 09.05.2016; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26.02.2018</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) und Histologie (Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel) und Studie</p> <p>e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: ITT; Ergebnisse basieren auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G</p> <p>g: Anzahl der Patienten: FAS; Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich der Studie KEYNOTE 189 gegenüber der Studie KEYNOTE 024</p> <p>h: Anzahl der Patienten: ASaT; Ergebnisse basieren auf dem indirekten Vergleich basierend auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 189 + KEYNOTE 021G gegenüber den Studien KEYNOTE 024 + KEYNOTE 042</p> <p>i: Ergebnisse basieren auf KEYNOTE 189 + KEYNOTE 21G</p> <p>AEO SI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Der vorliegende Abschnitt umfasst ergänzend zu den Ergebnissen des indirekten Vergleichs gegenüber der zVT einen Überblick über die Ergebnisse der zugrunde liegenden Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G.

Mortalität

Im direkten Vergleich auf Basis der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,32; 95 %-KI: [0,18; 0,58]).

Im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber der Meta-Analyse der beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 0,40; 95 %-KI: [0,20; 0,79]; p = 0,008). Dies entspricht einer Verringerung des relativen Sterberisikos für die Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie um 60 %.

Morbidität

Im direkten Vergleich zeigt sich (auf Basis der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (HR: 0,35; 95 %-KI: [0,22; 0,55]) und (auf Basis der KEYNOTE 189) in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomsubskala Schmerzen (Arm/Schulter) des EORTC QLQ-LC13, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie.

Im indirekten Vergleich zeigt sich auf Basis der Meta-Analysen der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie in der Endpunktkategorie Morbidität für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,88]; p = 0,015). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten unter Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie bei 18,0 Monaten (95 %-KI: [11,3; Nicht erreicht]) und bei Patienten im Pembrolizumab-Monotherapie-Arm bei 10,3 Monaten (95 %-KI: [8,0; 13,1]).

Auf Basis des indirekten Vergleichs der Ergebnisse der Einzelstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G zeigt sich in den folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie:

- Mundschmerzen: (HR: 2,60; 95 %-KI: [1,04; 6,50]; p = 0,041)
- Alopezie: (HR: 5,59; 95 %-KI: [2,00; 15,63]; p = 0,001)

In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS zeigen die Ergebnisse jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 189 zeigt sich für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 0,36; 95 %-KI: [0,20; 0,63]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber platinbasierter Chemotherapie.

Im indirekten Vergleich zeigt sich für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % in der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt (HR: 2,41; 95 %-KI: [1,13; 5,16]; p = 0,023) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte. Für Kognitive Funktion zeigt sich ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie behandelt worden sind.

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich zeigt sich auf Basis der Meta-Analyse der Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie für keinen Endpunkt der Kategorie Unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im indirekten Vergleich zeigt sich ebenfalls für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) weder für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, noch für Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [AEOSI]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen des Anwendungsgebietes des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC (Kodierung C)

Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden wurde die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC Survey) vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse beider Teilpopulationen basieren auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-Label eingesetzt hat.

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC

Für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) liegt mit der Studie KEYNOTE 407 eine RCT vor, die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten zVT platinbasierte Chemotherapie vergleicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer)

Studie: KEYNOTE 407 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Platinbasierte Chemotherapie ^a			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Mortalität^f								
Gesamtüberleben	157	47 (29,9)	14,4 [13,2; -]	153	68 (44,4)	11,1 [8,9; 13,8]	0,56 [0,38; 0,82]	0,003
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	157	86 (54,8)	6,3 [6,2; 8,5]	153	100 (65,4)	5,6 [4,5; 6,2]	0,67 [0,50; 0,91]	0,009
Morbidität								
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen ^g								
Erschöpfung	156	100 (64,1)	1,9 [1,4; 2,4]	152	93 (61,2)	2,1 [1,5; 3,3]	1,02 [0,76; 1,36]	0,912
Übelkeit und Erbrechen	156	70 (44,9)	6,4 [3,4; -]	152	70 (46,1)	4,2 [3,0; -]	0,98 [0,69; 1,37]	0,891
Schmerzen	156	70 (44,9)	4,4 [3,5; -]	152	80 (52,6)	3,7 [2,6; 4,8]	0,72 [0,52; 1,0047]	0,053
Dyspnoe	156	61 (39,1)	8,5 [4,4; -]	152	66 (43,4)	5,6 [3,5; -]	0,79 [0,55; 1,13]	0,191
Schlaflosigkeit	156	64 (41,0)	10,4 [3,6; -]	152	69 (45,4)	4,2 [2,9; -]	0,83 [0,58; 1,17]	0,283
Appetitverlust	156	78 (50,0)	4,0 [3,0; 6,5]	152	69 (45,4)	6,2 [2,8; 6,9]	0,99 [0,71; 1,38]	0,943
Verstopfung	156	64 (41,0)	9,0 [3,7; -]	152	54 (35,5)	11,1 [4,2; 11,1]	1,01 [0,70; 1,47]	0,958
Diarrhö	156	54 (34,6)	Nicht erreicht [5,8; -]	152	49 (32,2)	11,3 [-; -]	1,07 [0,72; 1,59]	0,742
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-LC13 Symptomsubskalen ^g								
Dyspnoe	156	92 (59,0)	2,6 [2,0; 3,5]	152	88 (57,9)	2,6 [2,1; 3,7]	0,97 [0,72; 1,31]	0,836
Husten	156	52 (33,3)	Nicht erreicht [7,3; -]	152	47 (30,9)	Nicht erreicht [6,3; -]	0,95 [0,63; 1,41]	0,784
Hämoptoe	156	23 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	152	26 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,44; 1,39]	0,402
Mundschmerzen	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [9,5; -]	152	43 (28,3)	Nicht erreicht [8,5; -]	0,83 [0,54; 1,29]	0,417
Dysphagie	156	25 (16,0)	Nicht erreicht [-; -]	152	42 (27,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,52 [0,31; 0,86]	0,011
Periphere Neuropathie	156	89 (57,1)	2,4 [2,1; 3,5]	152	94 (61,8)	2,6 [2,1; 3,0]	0,78 [0,58; 1,05]	0,098
Alopezie	156	133 (85,3)	0,8 [0,7; 0,9]	152	125 (82,2)	0,8 [0,7; 0,9]	1,09 [0,85; 1,40]	0,500
Schmerzen (Brust)	156	42 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	55 (36,2)	7,0 [6,3; -]	0,69 [0,46; 1,04]	0,074
Schmerzen (Arm/Schulter)	156	55 (35,3)	10,4 [6,7; -]	152	53 (34,9)	11,1 [5,7; -]	0,85 [0,58; 1,26]	0,427
Schmerzen (andere)	156	77 (49,4)	3,6 [2,8; 6,7]	152	66 (43,4)	5,7 [3,7; 7,0]	1,10 [0,79; 1,54]	0,569

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 407 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		Platinbasierte Chemotherapie ^a			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie ^a		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte (bzw. 7 Punkte) der EQ-5D VAS ^g								
EQ-5D VAS (10 Punkte)	156	83 (53,2)	3,4 [2,3; 6,5]	152	84 (55,3)	3,7 [2,3; 4,2]	0,87 [0,64; 1,19]	0,386
EQ-5D VAS (7 Punkte)	156	87 (55,8)	3,0 [2,1; 4,2]	152	94 (61,8)	2,3 [1,9; 3,5]	0,81 [0,60; 1,09]	0,157
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ^f								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	157	63 (40,1)	11,7 [8,5; -]	153	97 (63,4)	7,3 [6,1; 8,6]	0,49 [0,35; 0,68]	< 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^g								
Zeit bis zur Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Globaler Gesundheitsstatus	156	80 (51,3)	3,6 [2,2; 6,4]	152	79 (52,0)	3,5 [2,1; 5,1]	0,89 [0,65; 1,23]	0,488
Körperliche Funktion	156	77 (49,4)	3,5 [2,4; 9,5]	152	91 (59,9)	2,8 [2,1; 4,0]	0,71 [0,52; 0,96]	0,028
Rollenfunktion	156	91 (58,3)	3,1 [2,3; 3,7]	152	85 (55,9)	2,8 [1,8; 4,2]	0,98 [0,73; 1,32]	0,896
Emotionale Funktion	156	49 (31,4)	Nicht erreicht [-; -]	152	53 (34,9)	Nicht erreicht [6,1; -]	0,77 [0,52; 1,15]	0,205
Kognitive Funktion	156	71 (45,5)	4,1 [3,2; -]	152	77 (50,7)	3,5 [2,3; 6,2]	0,83 [0,60; 1,16]	0,277
Soziale Funktion	156	76 (48,7)	4,0 [2,8; 7,8]	152	81 (53,3)	2,8 [2,1; 4,2]	0,87 [0,63; 1,20]	0,388
Unerwünschte Ereignisse ^h								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	157	153 (97,5)	0,6 [0,4; 0,9]	152	151 (99,3)	0,6 [0,4; 0,7]	0,89 [0,71; 1,12]	0,333
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157	63 (40,1)	71,0 [38,1; -]	152	69 (45,4)	Nicht erreicht [14,7; -]	0,80 [0,57; 1,13]	0,209
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	107 (68,2)	8,4 [6,9; 11,7]	152	118 (77,6)	5,1 [3,1; 6,7]	0,69 [0,53; 0,90]	0,006
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	157	31 (19,7)	Nicht erreicht [62,4; -]	152	19 (12,5)	Nicht erreicht [56,3; -]	1,38 [0,78; 2,44]	0,274
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	157	41 (26,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	13 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [1,66; 5,77]	< 0,001
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	157	14 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	152	7 (4,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,96 [0,79; 4,85]	0,147
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	157	19 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	152	8 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,28 [0,9971; 5,20]	0,051

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 407 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		Platinbasierte Chemotherapie ^a			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
	N		N				

a: Als platinbasierte Chemotherapie wurde im Rahmen der Studie die Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel untersucht.
b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1 Expression (TPS \geq 1% vs. < 1%), Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien) und Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)
e: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)
f: Anzahl der Patienten: ITT
g: Anzahl der Patienten: FAS
h: Anzahl der Patienten: ASaT

AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LQ: Lebensqualität; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items; TPS: Tumor Proportion Score; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE 407 zeigt für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein HR von 0,56 zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (HR: 0,56; 95 %-KI: [0,38; 0,82]; p = 0,003) und entspricht einer Verringerung des relativen Risikos zu versterben von 44 %.

Morbidität

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,35; 0,68]; p < 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten im Pembrolizumab-Arm bei 11,7 Monaten (95 %-KI: [8,5; Nicht erreicht]) und bei Patienten im Chemotherapie-Arm bei 7,3 Monaten (95 %-KI: [6,1; 8,6]).

Für die Krankheitssymptomatik zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Symptomskala Dysphagie des EORTC QLQ-LC13 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,52; 95 %-KI: [0,31; 0,86]; p = 0,011). In allen weiteren Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Auch für die Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VAS des EQ-5D zeigen sich weder bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte, noch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen für die Population mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Zeit bis zum Eintreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,71; 95 %-KI: [0,52; 0,96]; p = 0,028). In allen weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen auf.

Unerwünschte Ereignisse

Für Unerwünschte Ereignisse zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (68,2 % im Pembrolizumab-Arm gegenüber 77,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 0,69; 95 %-KI: [0,53; 0,90]; p = 0,006). In der Kategorie Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie bei Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt (26,1 % im Pembrolizumab-Arm gegenüber 8,6 % im platinbasierten Chemotherapie-Arm; HR: 3,09; 95 %-KI: [1,66; 5,77]; p < 0,001). Bei den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer).

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % fehlt eine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie. Dafür liegt hochwertige Evidenz in Form der RCT KEYNOTE 407 vor. Daher ist die Basis der vorliegenden Nutzenbewertung für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher gegenüber der zVT über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin gemäß Off-Label-Verordnung und entweder Paclitaxel oder nab-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Paclitaxel). Für diesen indirekten Vergleich konnte für die zVT die randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE 042 identifiziert werden.

Tabelle 1-11: Übersicht der Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte in der TPC Survey Population mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (aus dem indirekten Vergleich)

Studien: KEYNOTE 407 ^b vs. KEYNOTE 042 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel			Pembrolizumab-Monotherapie			Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^c in Monaten [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
Mortalität^f								
Gesamtüberleben	55	21 (38,2)	12,9 [8,3;-]	57	35 (61,4)	15,1 [8,2;23,3]	1,06 [0,51;2,22]	0,872
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	55	33 (60,0)	6,8 [5,6;8,3]	57	48 (84,2)	6,4 [3,9;8,3]	0,72 [0,38;1,38]	0,322
Morbidität								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ^f								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	55	28 (50,9)	8,3 [6,8;-]	57	42 (73,7)	7,8 [4,6;11,5]	0,77 [0,40;1,48]	0,435
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Nicht zutreffend								
Unerwünschte Ereignisse^g								
Unerwünschte Ereignisse gesamt	55	55 (100,0)	0,9 [0,4;1,1]	57	54 (94,7)	3,0 [2,1;4,3]	2,48 [1,44; 4,27]	0,001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	24 (43,6)	Nicht erreicht [12,0;-]	57	19 (33,3)	105,6 [44,3;-]	1,58 [0,61; 4,04]	0,344
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	45 (81,8)	5,3 [2,1;9,0]	57	25 (43,9)	48,3 [36,1;107,0]	2,85 [1,30; 6,24]	0,009
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,4;-]	57	12 (21,1)	Nicht erreicht [82,9;-]	1,58 [0,40; 6,23]	0,516
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)								
Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt	55	14 (25,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	13 (22,8)	105,6 [51,0;-]	2,14 [0,40; 11,40]	0,371
Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-;-]	57	7 (12,3)	Nicht erreicht [105,6;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-;-]	57	9 (15,8)	Nicht erreicht [107,0;-]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien: KEYNOTE 407 ^b vs. KEYNOTE 042 ^b	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		Pembrolizumab-Monotherapie		Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Pembrolizumab-Monotherapie ^a	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit ^f in Monaten [95 %-KI]	ITC Hazard Ratio ^d [95 %-KI]	p-Wert ^{d,e}
N			N			
<p>a: Brückenkompator: Carboplatin und Paclitaxel oder Carboplatin und nab-Paclitaxel b: Datenschnitt KEYNOTE 407: 03.04.2018; Datenschnitt KEYNOTE 042: 26.02.2018 c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher (Pembrolizumab + Chemotherapie (KEYNOTE 407) vs. Pembrolizumab-Monotherapie (KEYNOTE 042)) e: Zweiseitiger p-Wert berechnet basierend auf dem ITC-Schätzer und dem dazugehörigen Standardfehler f: Anzahl der Patienten: ITT g: Anzahl der Patienten: ASaT</p> <p>AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirekter Vergleich; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n.a.: Nicht anwendbar; nab: Nanoparticle bound;</p>						

Der vorliegende Abschnitt umfasst ergänzend zu den Ergebnissen des indirekten Vergleichs gegenüber der zVT einen Überblick über die Ergebnisse der zugrunde liegenden Zulassungsstudie KEYNOTE 407.

Mortalität

Im direkten Vergleich auf Basis der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben über alle PD-L1-Expressions-Populationen hinweg ein deutlicher Vorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie. Im indirekten Vergleich zeigt die Pembrolizumab-Kombinationstherapie einen vergleichbaren Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben wie die zVT Pembrolizumab-Monotherapie (HR: 1,06; 95 %-KI: [0,51; 2,22]; p = 0,872).

Morbidität

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich im direkten Vergleich auf Basis der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 für Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,27; 0,73]; p = 0,001). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten im platinbasierten Chemotherapie-Arm bei 4,9 Monaten.

Im indirekten Vergleich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie ein nicht signifikanter Therapieeffekt zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (HR: 0,77; 95 %-KI: [0,40; 1,48]; p = 0,435). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, bei 8,3 Monaten und bei Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie bei 7,8 Monaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 eine patientenrelevante Verbesserung um mindestens 10 Punkte für Patienten unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,49; 95 %-KI: [0,25; 0,96]; $p = 0,039$).

Für den indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine Ergebnisse bezüglich der Krankheitssymptomatik vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im direkten Vergleich der Ergebnisse der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 zeigt sich in der Funktionsskala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit TPS ≥ 50 % eine patientenrelevante Verbesserung unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber platinbasierter Chemotherapie (HR: 0,45; 95 %-KI: [0,25; 0,83]; $p = 0,011$).

Für den indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie liegen keine Ergebnisse bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse

Im direkten Vergleich in der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigen sich für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %, mit Ausnahme des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt (HR: 3,58; 95 %-KI: [1,02; 12,52]; $p = 0,046$), keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5), Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5).

Im indirekten Vergleich zeigen sich mit Ausnahme des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (HR: 2,85; 95 %-KI: [1,30; 6,24]; $p = 0,009$) keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen, Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und Schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und Pembrolizumab-Monotherapie.

Subgruppenanalysen

Die durchgeführten Interaktionstests zeigen über alle Endpunkte hinweg keinen Hinweis auf systematische Effektmodifikationen.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen	ja
	Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % mit metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR oder ALK positive Mutationen	ja
C	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	ja
	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei erwachsenen Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	nein ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Kann in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen

verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen des Anwendungsgebietes des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC (Kodierung B)

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) beim metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) anhand eines **direkten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf zwei Zulassungsstudien** (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G) abgeleitet. Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogenen RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen der Meta-Analyse der beiden RCT lässt sich somit ein **Beleg** für einen Zusatznutzen ableiten.

Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfarzte für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed Off-Label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT platinbasierte Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patienten. Vorteile gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Darüber hinaus zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung von bedeutsamen Symptomen. Für die Lebensqualität zeigen sich keine Unterschiede. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 - 5). In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % beim metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC

Für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % fehlt eine direkt vergleichende Studie von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber der vom G-BA benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie. Dafür liegt hochwertige Evidenz in Form der beiden RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G vor. Daher wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % anhand eines **indirekten Vergleichs**

gegenüber der zVT basierend auf vier RCT (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G gegenüber KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042). abgeleitet. Für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Unerwünschte Ereignisse werden die Daten der RCT KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G als Meta-Analyse zusammengefasst und gegenüber der Meta-Analyse aus den beiden RCT KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im indirekten Vergleich dargestellt.

Alle im indirekten Vergleich berücksichtigten RCT besitzen auf Studienebene und Endpunktebene (mit Ausnahme von patientenberichteten Endpunkten der KEYNOTE 024) ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vor. Aus den Ergebnissen des indirekten Vergleiches basierend auf diesen vier hochwertigen RCT mit niedrigem Verzerrungspotenzial lässt sich somit mindestens ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die vor Randomisierung seitens der Prüfer für eine Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfer im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie des G-BA patientenindividuell Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed Off-Label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie führt im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patienten. Vorteile gegenüber einer Pembrolizumab-Monotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich ein positiver Effekt bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Chemotherapie-assoziierte Effekte zeigen sich bei den Symptomskalen Mundschmerz und Alopezie. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein positiver Effekt in der Skala Kognitive Funktion und ein nachteiliger Effekt in der Skala Soziale Funktion. Bei Unerwünschten Ereignissen zeigen sich keine Unterschiede zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie im Vergleich zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerO des G-BA im Vergleich zu einer Pembrolizumab-Monotherapie und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen des Anwendungsgebietes metastasierendes plattenepitheliales NSCLC (Kodierung C)

Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC

Der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel wird für die Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer) anhand eines **direkten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf einer Zulassungsstudie** (KEYNOTE 407) abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogene KEYNOTE 407 besitzt auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hohe Aussagekraft. Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich somit ein **Hinweis** für einen Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-Label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel führt im Vergleich zur zVT platinbasierte Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten. Vorteile gegenüber platinbasierter Chemotherapie können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod. Darüber hinaus zeigen sich positive Effekte in der Symptomatik aufgrund der Verringerung des bedeutsamen Symptoms Dysphagie, sowie in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Funktionsskala Körperliche Funktion. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel führt im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verringerung von Schwere unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3 - 5). Nachteile im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie zeigen sich nur in Teilaspekten der Nebenwirkungen bei den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen gesamt. Bei den aufgetretenen Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen der Immunonkologika, die den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar sind. In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie und somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Patient mit PD-L1 TPS \geq 50 % beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC

Für die Teilpopulation mit PD-L1 TPS \geq 50 % liegt keine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA am 30.01.2019 in der Beratung benannten zVT Pembrolizumab-Monotherapie vor, obwohl hochwertige Evidenz in Form der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 vorliegt. Daher wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für die Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 % anhand eines **indirekten Vergleichs gegenüber der zVT basierend auf zwei RCT** (KEYNOTE 407 vs. KEYNOTE 042) abgeleitet.

Die für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens für die Patientenpopulation mit PD-L1 TPS \geq 50 % herangezogenen RCT KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 besitzen auf Studien- und Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher vor. Demzufolge lässt sich zumindest ein **Anhaltspunkt** für den Zusatznutzen ableiten. Darüber hinaus basieren die Ergebnisse auf der TPC Survey Population, welche sowohl alle Patienten umfasst, die seitens des Prüfarztes vor Randomisierung für eine Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ausgewählt wurden, als auch Patienten, für die der Prüfarzt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Einklang mit der Arzneimittelrichtlinie Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel Off-Label eingesetzt hat. Somit sind die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50 % zeigt sich im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie eine vergleichbare Wirksamkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Allerdings ist nicht auszuschließen, dass sich ein additiver Effekt der Nebenwirkung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie auf diese Population negativ auswirken kann. In der Gesamtschau besteht nach 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 5 VerfO des G-BA **kein Zusatznutzen**.

Der medizinische Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie ergibt sich durch ihren klinischen Stellenwert bei Patienten mit hohem Remissionsdruck. Unter einem erhöhten Remissionsdruck versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes oder einzelner Organfunktionen durch rasch wachsende Tumore, die klinisch ein sofortiges und intensives Ansprechen erfordern, weil sie aufgrund der Lage des Tumors und der Ausbreitung mit einer akuten Lebensgefährdung einhergehen können. Hierbei handelt es sich nicht um eine konsensuelle Definition, vielmehr ist die patientenindividuelle klinische Beurteilung aus Sicht des behandelnden Onkologen von zentraler Bedeutung.

Diese klinische Notwendigkeit spiegelt sich auch im Wortlaut der Fachinformation wider: „bei Patienten mit NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden“. Somit steht für Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und PD-L1 TPS ≥ 50 % nach patientenindividueller Abwägung gemäß Fachinformation eine **relevante Therapieoption** in der Erstlinientherapie zur Verfügung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IV und umfasst sowohl NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie als auch Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Diese Patienten sind unheilbar krank und nach Auffassung des G-BA liegt keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie mehr vor. Für alle Patienten der Zielpopulation ist somit eine systemische antineoplastische Therapie indiziert und die Patienten kommen für eine platinbasierte Chemotherapie in Frage.

Das unter Kodierung B untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie umfasst nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen.

Für das unter Kodierung C untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel werden nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC und plattenepithelialer Histologie betrachtet.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Prognose bei NSCLC-Patienten im metastasierenden Stadium ist sehr ungünstig.

Das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie ist in den fortgeschrittenen Stadien generell von kurzer Dauer und bereits nach vier bis sechs Monaten tritt häufig ein Fortschreiten der Erkrankung ein. Bei diesen Patienten hat die bisherige Therapie, eine platinbasierte Chemotherapie, einen überwiegend palliativen Anspruch mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion tumorbedingter Symptome.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die mediane Gesamtüberlebenszeit unter der Gabe einer platinbasierten Chemotherapie vor Einführung von Pembrolizumab betrug lediglich ca. acht bis zehn Monate.

In den letzten Jahren hat die Differenzierung nach histologischen und genetischen Markern an Bedeutung gewonnen, sodass die Auswahl der Substanzen, die für die Therapie eingesetzt werden können, durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie die vorliegenden molekularpathologischen Alterationen bestimmt wird. Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidität) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sowie ein spezifischer Einsatz durch Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker.

Im klinischen Alltag stehen derzeit zwei verschiedene Wirkansätze für die Behandlung von Patienten mit metastasierendem NSCLC in der Erstlinie zur Verfügung:

- I) Für erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % hat Pembrolizumab als Monotherapie den vorherigen Standard platinbasierte Chemotherapie abgelöst.
- II) Bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer) stellt eine platinbasierte Chemotherapie weiterhin den Standard dar.

Somit besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen, insbesondere bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer).

Mit Pembrolizumab können zukünftig alle Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Erstlinie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC erfüllt werden.

Für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und PD-L1 TPS ≥ 50 % steht neben Pembrolizumab als Monotherapie seit dem 04.09.2018 auch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Alternative zur Verfügung (Kodierung B). Letztere ist zudem auch für nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer) zugelassen. Mit Pembrolizumab kann somit erstmals allen Patienten mit nicht-plattenepitheliale metastasierenden NSCLC eine immunonkologische Therapieoption angeboten werden.

Für Patienten mit plattenepitheliale NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50 % kann der Arzt patientenindividuell Pembrolizumab als Monotherapie einsetzen oder in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Letztere insbesondere auch in der patientenindividuellen Abwägung hinsichtlich der Notwendigkeit einer remissionsinduzierenden Kombinationstherapie. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel steht zudem erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer) mit plattenepithelialer Histologie zielgerichtet zu behandeln. Die effektive Therapie eröffnet eine innovative Möglichkeit, um den Tumor zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dieser besondere klinische Stellenwert der Pembrolizumab-Kombinationstherapie über alle Patientengruppen mit metastasierendem NSCLC hinweg und unabhängig von der Histologie (platteneithelial gegenüber nicht-platteneithelial) bildet sich auch bereits in der kürzlich aktualisierten Leitlinie NSCLC der DGHO ab.

Pembrolizumab ermöglicht somit allen Patienten mit metastasierendem NSCLC erstmalig unabhängig von der Histologie eine immunonkologische Therapieoption.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung B: Pembrolizumab (in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie)	12.711 – 13.245	10.918 – 11.377
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	9.037 – 9.417	7.762 – 8.089
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	3.673 – 3.828	3.155 – 3.288
Kodierung C: Pembrolizumab (in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)	2.966 – 3.090	2.547 – 2.654
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	2.109 – 2.197	1.811 – 1.887
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	857 – 893	736 – 767
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepitheliale NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung		10.918 – 11.377
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)</i>	erheblich	7.762 – 8.089
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %</i>	erheblich	3.155 – 3.288
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC in der Erstlinienbehandlung		2.547 – 2.654
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)</i>	erheblich	1.811 – 1.887
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %</i>	- ^a	736 – 767
a: Kann in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein.			
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
B	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>	179.424,88 €	539.710.036,03 € – 613.991.935,94 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer)</i>	179.424,88 €	1.327.385.254,84 € – 1.510.757.481,18 €
	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>	182.588,24 €	549.225.422,91 € – 624.816.953,86 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemierer)</i>	182.588,24 €	1.350.787.792,12 € – 1.537.392.972,38 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
C	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %</i>	159.153,49 €	117.136.968,64 € - 122.070.726,83 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	159.153,49 €	288.226.970,39 € - 300.322.635,63 €
	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %</i>	137.902,30 €	101.496.092,80 € - 105.771.064,10 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	137.902,30 €	249.741.065,30 € - 260.221.640,10 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4.523.709.603,03 € – 5.075.345.410,02 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
B	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>	179.424,88 €	539.710.036,03 € – 613.991.935,94 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	179.424,88 €	1.327.385.254,84 € – 1.510.757.481,18 €
	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>	182.588,24 €	549.225.422,91 € – 624.816.953,86 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	182.588,24 €	1.350.787.792,12 € – 1.537.392.972,38 €
C	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>	159.153,49 €	117.136.968,64 € - 122.070.726,83 €
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	159.153,49 €	288.226.970,39 € - 300.322.635,63 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %^b</i>	137.902,30 €	101.496.092,80 € - 105.771.064,10
		Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung <i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>	137.902,30 €	249.741.065,30 € - 260.221.640,10 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Kann in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
4.523.709.603,03 € – 5.075.345.410,02 €

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
B	<i>Patienten mit PD-L1 TPS \geq 50 %</i>			
	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	105.307,35 €	316.764.508,80 € – 360.361.751,70 €
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>			
	Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	28.570,03 €	211.361.081,94 € – 240.559.652,60 €
	Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	15.749,65 € - 16.290,08 €	116.515.910,70 € – 137.162.473,60 €
	Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	28.992,31 €	214.485.109,38 € – 244.115.250,20 €
	Cisplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	74.222,42 €	549.097.455,76 € – 624.952.767,98 €
	Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	14.276,33 € - 15.535,79 €	105.616.274,54 € – 130.811.351,80 €
	Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	31.917,33 €	236.124.407,34 € – 268.743.918,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kodierung ^a	Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
	Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	18.913,01 €	139.918.447,98 € – 159.247.544,20 €
	Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	32.699,84 €	241.913.416,32 € – 275.332.652,80 €
	Carboplatin + Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	77.385,78 €	572.499.993,04 € – 651.588.259,18 €
	Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	17.165,14 € - 18.424,60 €	126.987.690,92 € – 155.135.132,00 €
	Carboplatin + Nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen, Erstlinienbehandlung	53.951,03 €	399.129.719,94 € – 454.267.672,60 €
C	<i>Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %</i>			
	Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	105.307,35 €	77.506.209,60 € - 80.770.737,45 €
	<i>Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Expriemerer)</i>			
	Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	28.570,03 €	51.740.324,33 € - 53.911.646,61 €
	Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	15.749,65 € - 16.290,08 €	28.522.616,15 € - 30.739.380,96 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kodierung^a	Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
	Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	28.992,31 €	52.505.073,41 € - 54.708.488,97 €
	Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	14.276,33 € - 15.535,79 €	25.854.430,01 € - 29.316.035,73 €
	Carboplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	31.917,33 €	57.802.284,63 € - 60.228.001,71 €
	Carboplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	18.913,01 €	34.251.461,11 € - 35.688.849,87 €
	Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	32.699,84 €	59.219.410,24 € - 61.704.598,08 €
	Carboplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	17.165,14 € - 18.424,60 €	31.086.064,92 € - 34.767.220,20 €
	Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	53.951,03 €	97.705.315,33 € - 101.805.593,61 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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