



IQWiG-Berichte – Nr. 786

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

Dossierbewertung

Auftrag: A19-31
Version: 1.0
Stand: 27.06.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

29.03.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-31

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Sophie Thiemann
- Lars Beckmann
- Judith Gibbert
- Sabine Ostlender
- Inga Overesch
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Pembrolizumab, Carboplatin, Paclitaxel, Albumin-gebundenes Paclitaxel, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02220894, NCT02775435

Keywords: Pembrolizumab, Carboplatin, Paclitaxel, Albumin-Bound Paclitaxel, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT02220894, NCT02775435

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	14
2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression < 50 %	15
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	28
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	28
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	29
2.3.2.3 Ergebnisse.....	31
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	38
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	42
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	47
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	48
2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	49
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	49
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	49
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	51
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	68
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	68
2.4.2.2 Ergebnisse.....	69
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	70
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	70

2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	72
2.6	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	73
2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	73
2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C).....	73
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C).....	74
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	74
2.6.3.2	Studienpool	75
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 C)	76
2.6.4.1	Studiendesign und Population	76
2.6.4.2	Verzerrungspotenzial	77
2.6.4.3	Ergebnisse	80
2.6.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	80
2.6.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	81
2.6.4.3.3	Studienergebnisse.....	85
2.6.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	85
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 C).....	86
2.6.5.1	Studiendesign und Population	86
2.6.5.2	Verzerrungspotenzial	87
2.6.5.3	Ergebnisse	88
2.6.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	88
2.6.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	89
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 C)	89
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 C).....	90
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 C).....	90
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	90
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	91
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 C).....	92
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	92
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	92

2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	92
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	92
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	93
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	93
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	93
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	93
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	93
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	98
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	98
3.2.1	Behandlungsdauer	98
3.2.2	Verbrauch	99
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	99
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	100
3.2.5	Jahrestherapiekosten	101
3.2.6	Versorgungsanteile	101
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	102
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	103
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	103
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	103
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	104
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	105
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	105
5	Literatur	109
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven	114
A.1	– Fragestellung 1 – Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %	114
A.2	– Fragestellung 2 – Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	119
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)	120
Anhang C	– Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien	125
Anhang D	– Ergänzende Darstellung zum Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS) (Fragestellung 1)	126
Anhang E	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	127

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.....	3
Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.....	14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	23
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	27
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	29
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	30
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	32
Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	39

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	44
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie ^a	47
Tabelle 18: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	50
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	52
Tabelle 20: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	55
Tabelle 21: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	60
Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	61
Tabelle 23: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	65
Tabelle 24: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab.....	68
Tabelle 25: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	69
Tabelle 26: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	72
Tabelle 27: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	103
Tabelle 28: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	104
Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	105
Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	121
Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	122
Tabelle 32: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	123
Tabelle 33: Häufige immunvermittelte UEs– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	124
Tabelle 34: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^b vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^b (Studie 407, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll).....	125

Tabelle 35: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b vs. platinbasierte Chemotherapie ^b (Studie KEYNOTE 042, gesamte Studienpopulation).....	125
Tabelle 36: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	126

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab.....	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Therapiewechsler, die aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten wurden zensiert; Studie KEYNOTE 407	114
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407 (Fragestellung 1)	114
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	115
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)..	115
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs	116
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	116
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	117
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte UEs	117
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte SUEs.....	118
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte schwere UEs.....	118
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407 (Fragestellung 2)	119
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 042 (Fragestellung 2)	119

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimension
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFT	Preserving Structural Failure Time
SAP	Statistical Analysis Plan
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician's Choice (Behandlung nach Wahl des Arztes)

Abkürzung	Bedeutung
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression < 50 %	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel ; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	Pembrolizumab als Monotherapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BAs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den dargestellten Optionen Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel aus.

In der vorliegenden Bewertung wird, wenn nicht anders angegeben, für eine carboplatinbasierte Chemotherapie in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel die Bezeichnung carboplatinbasierte Chemotherapie verwendet.

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die Studie KEYNOTE 407 herangezogen.

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine noch laufende, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, Parallelgruppenstudie, in der Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie verglichen wird.

In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines plattenepithelialen NSCLC im metastasiertem Stadium (Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten sollten für dieses Stadium noch keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben.

Insgesamt wurden 559 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie: N = 278) oder den Vergleichsarm (carboplatinbasierte Chemotherapie: N = 281) randomisiert. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion sowie alle 3 Wochen für 4 Zyklen eine carboplatinbasierte Chemotherapie, bestehend aus entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten ein Placebo für Pembrolizumab und eine carboplatinbasierte Chemotherapie nach dem gleichen Schema wie im Interventionsarm.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

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

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen

Drittgenerationszytostatika. Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin im Off-Label-Use auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

In der Studie KEYNOTE 407 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung mit Carboplatin den Kriterien der AM-RL entsprach, in einer retrospektiven Befragung. Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich eine Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Fragestellung ist die Teilpopulation der in die Studie KEYNOTE 407 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ relevant, die zudem gemäß den Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin behandelt wurden. Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation vor ($N = 157$ im Interventionsarm und $N = 153$ im Vergleichsarm), die diese Kriterien erfüllen. Diese Teilpopulation bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 407 konnten aus dem Vergleichsarm protokollgemäß nach einem bestätigten Krankheitsprogress und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Dieser Therapiewechsel entspricht für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ der zugelassenen Anwendung von Pembrolizumab in der Zweitlinie.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 sind in der relevanten Teilpopulation bereits 35 (22,9 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab

wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert wurde.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen diesen widersprüchlichen Angaben nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 407 als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und Abbruch wegen UE liegt ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

In keiner der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Verbrechen, Verstopfung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

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

- Dysphagie

Für den Endpunkt Dysphagie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

- Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

- Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

- Globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), immunvermittelte SUEs

Für die Endpunkte SUEs und immunvermittelte SUEs liegen jeweils keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich

zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

Abbruch wegen UE, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

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

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine direkt vergleichende RCTs identifiziert. Der pU legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator carboplatinbasierte Chemotherapie vor.

Für die Intervention wurde die Studie KEYNOTE 407 zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie identifiziert. Für den Komparator wurden die Studien KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024 zum Vergleich von Pembrolizumab (Monotherapie) mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie identifiziert. In der vorliegenden Fragestellung ist zur Studie KEYNOTE 024 nur eine Teilpopulation von 6 Patientinnen und Patienten für die

Nutzenbewertung relevant. Der pU verzichtet aufgrund der geringen Patientenzahl aus der Studie KEYNOTE 024 darauf, diese Patientinnen und Patienten in den indirekten Vergleich einzubeziehen. Für den indirekten Vergleich werden daher die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 herangezogen.

Studiencharakteristika

Studie mit der Intervention: KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 wird auch für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) herangezogen. Die Beschreibung des Studiendesigns befindet sich in Fragestellung 1 der Kurzfassung.

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 042

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

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten alle 3 Wochen für 6 Zyklen eine carboplatinbasierte Chemotherapie, bestehend aus entweder Paclitaxel oder Pemetrexed.

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

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Wie für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL bei Anwendung von Carboplatin zu berücksichtigen. Weder für die Studie KEYNOTE 407, noch für die Studie KEYNOTE 042 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie explizit nach den Kriterien der AM-RL eingeschränkt. Daher zieht der pU – wie für die Fragestellung 1 – eine retrospektive Befragung der Prüfarzte heran. Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich eine

Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, die zudem gemäß den Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) mit Carboplatin behandelt wurden. Für einen adjustierten indirekten Vergleich mit den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 kommt zudem als adäquater Brückenkompator ausschließlich eine carboplatinbasierte Chemotherapie in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel infrage. Der pU legt für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 jeweils Auswertungen von Teilpopulationen vor, die die oben genannten Kriterien erfüllen. Dies sind in der Studie KEYNOTE 407 N = 55 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und N = 53 im Vergleichsarm. In der Studie KEYNOTE 042 sind N = 57 im Interventionsarm und N = 63 im Vergleichsarm. Die vom pU vorgelegten Auswertungen bilden die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation ab.

Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

Unterschiede zwischen den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 zeigen sich im Brückenkompator: In der Studie KEYNOTE 407 erhielten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine carboplatinbasierte Chemotherapie mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, in der Studie KEYNOTE 042 erhielten alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm ausschließlich Paclitaxel in der Kombination mit Carboplatin. Zudem wurde in der Studie KEYNOTE 407 die carboplatinbasierte Chemotherapie für insgesamt 4 Zyklen gegeben, wohingegen in der KEYNOTE 042 diese für 6 Zyklen verabreicht wurde.

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

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

In beiden Studien sind Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach einem bestätigten Krankheitsprogress auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Diese Behandlung ist in der entsprechenden Therapielinie zugelassen.

In der Studie KEYNOTE 407 waren dies 24,5 % (n = 13) der Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm der relevanten Teilpopulation und in der Studie KEYNOTE 042 lag der Anteil bei 11,1 % (n = 7).

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert wurde.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen dieser widersprüchlichen Angaben nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Ergebnisse

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

Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor bzw. die Endpunkte wurden in den Studien zum Teil nicht erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen lediglich zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) verwertbare Auswertungen vor. Daher ist trotz grundsätzlicher Eignung der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Datensituation eine Nutzenbewertung mit einer anschließenden Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht möglich. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % bei Erwachsenen abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzens ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich positive Effekte, denen 1 negativer Effekt gegenübersteht. Da für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen zum Gesamtüberleben vorliegen, ist eine Abwägung der positiven und negativen Effekte für die

Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Zusammenfassend ist damit für Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nicht belegt.

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

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Pembrolizumab bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression < 50 %	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel ; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche			

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC).

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression < 50 %	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel ; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	Pembrolizumab als Monotherapie

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur definitiven Lokalthherapie.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung des G-BAs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den dargestellten Optionen Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel aus.

In der vorliegenden Bewertung wird, wenn nicht anders angegeben, für eine carboplatinbasierte Chemotherapie in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel die Bezeichnung carboplatinbasierte Chemotherapie verwendet.

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

2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Death-Ligand-1 (PD-L1)-Expression < 50 %

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 407	ja	ja	nein
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool beinhaltet die Studie KEYNOTE 407. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^b
KEYNOTE 407	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliales ^c NSCLC im Stadium IV, ECOG ≤ 1 und ohne vorherige systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 278) ▪ Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 281) Davon relevante Teilpopulation^e: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 157) ▪ Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 153)	▪ Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zum kompletten Ansprechen oder bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Schwangerschaft, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung^g: maximal bis zum Tod	125 Zentren in Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn und den Vereinigten Staaten 08/2016–laufend Datenschnitt: 03.04.2018	primär: Gesamtüberleben PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
c: Patientinnen und Patienten mit gemischter Histologie konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn plattenepitheliale Komponenten in der Probe vorhanden waren.
d: Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten haben, musste das Therapieende mindestens 12 Monate vor der Entwicklung der metastasierenden Erkrankung liegen.
e: Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren TPS < 50 % und die entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin behandelt wurden (TPC-Teilpopulation).
f: Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten die Behandlung bei vollständigem und bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie im Ermessen des Prüfarztes beginnen („second course phase“).
g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben
AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:

Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 407	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie für 4 Zyklen: ▪ Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (max. 900 mg) i. v. als 15- bis 60-minütige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus und ▪ an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus 200 mg/m² i. v. Paclitaxel als 3-stündige Infusion oder an Tag 1, 8 und 15 des 3-wöchigen Zyklus 100 mg/m² i. v. nab-Paclitaxel als 30-minütige Infusion Dosisanpassungen bei Toxizitäten ▪ für Carboplatin und Paclitaxel / nab-Paclitaxel gemäß Protokoll erlaubt ▪ für Pembrolizumab nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) Vorbehandlung ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 12 Monate vor Entwicklung der metastasierenden Erkrankung erfolgt sein Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie Stadium IIIB und IV des NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapien ▪ andere Chemo- und Immuntherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung), ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe	Placebo-Lösung i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie für 4 Zyklen: ▪ Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (max. 900 mg) i. v. als 15- bis 60-minütige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus und ▪ an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus 200 mg/m² i. v. Paclitaxel als 3-stündige Infusion oder an Tag 1, 8 und 15 des 3-wöchigen Zyklus 100 mg/m² i. v. nab-Paclitaxel als 30-minütige Infusion
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: den Leitlinien der American Society of Clinical Oncology folgend AUC: Area under the curve; i. v: intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Studiendesign

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine noch laufende, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie. In der Studie wird Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie verglichen. Insgesamt wurden 559 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie: N = 278) oder den Vergleichsarm (carboplatinbasierte Chemotherapie: N = 281) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie (Paclitaxel / nab-Paclitaxel), PD-L1-Expression (< 1 % / ≥ 1 %) und geografischer Region (Ostasien / nicht Ostasien). In die Studie wurden Erwachsene mit

histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines plattenepithelialen NSCLC im metastasierten Stadium (Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC) Klassifikation) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten sollten für dieses Stadium noch keine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 12 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der Eastern Cooperative Oncology Performance Status (ECOG-PS) sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des Dako Commercial Ready Assays (monoklonaler gegen PD-L1 gerichteter Antikörper vom Klon 22C3) mittels Immunhistochemie bestimmt. Dabei wurde der Tumor Proportion Scores (TPS) bestimmt, der den prozentualen Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett angefärbt sind, angibt. In der vorliegenden Dossierbewertung bezieht sich die angegebene PD-L1-Expression, sofern nicht anders angegeben, auf die Auswertung mit TPS.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten alle 3 Wochen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion (maximale Behandlungsdauer: 35 Zyklen) sowie alle 3 Wochen für 4 Zyklen eine carboplatinbasierte Chemotherapie, bestehend aus entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten ein Placebo für Pembrolizumab und eine carboplatinbasierte Chemotherapie nach dem gleichen Schema wie im Interventionsarm. Die Gabe von Pembrolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [4-7] bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) (siehe unten). Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin liegen weder in der Fachinformation [8] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) Angaben vor. In der Studie wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche als 3-stündige Infusion verabreicht.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt. Grundsätzlich wurde die Behandlung im Interventionsarm durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen (35 Zyklen) von Pembrolizumab beschränkt, diese maximale Anzahl wurde in der Studie von keiner Patientin bzw. keinem Patienten erreicht.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Zudem war innerhalb der

Studie ein Wechsel der Behandlung von der Vergleichstherapie zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung erlaubt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 03.04.2018 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie, die außerhalb des Studienprotokolls verabreicht wurde, im Interventionsarm bei 15,8 % (n = 44) und im Vergleichsarm bei ca. 42 % (n = 118) (siehe Tabelle 34). Zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll waren im Vergleichsarm 75 (26,7 %) Patientinnen und Patienten gewechselt.

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen [4], nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß aktueller Fassung der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3] kann Carboplatin im Off-Label-Use bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verordnet werden. Dabei ist die Anwendung gemäß der AM-RL für solche Patientinnen und Patienten geeignet, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) orientieren [3]. Patientinnen und Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden.

In der Studie KEYNOTE 407 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung mit Carboplatin den Kriterien der AM-RL entsprach, in einer retrospektiven Befragung (vom pU als Treatment of Physician's Choice [TPC]-Befragung bezeichnet). Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich, eine Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Diese wird nachfolgend als TPC-Population bezeichnet (vom pU als TPC Survey Population bezeichnet).

Die TPC-Population umfasst Patientinnen und Patienten, die:

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

Der pU macht im Dossier zum Teil unklare Angaben zu den Gründen für die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie. Daher verbleibt eine

geringe Unsicherheit, ob die Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use in allen Punkten vollständig umgesetzt wurden (siehe Abschnitt 2.6.4.1). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten der TPC-Population, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

In die Studie KEYNOTE 407 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen eingeschlossen. Für die vorliegende Fragestellung ist nur die Teilpopulation der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % relevant, die zudem gemäß der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) von Carboplatin behandelt wurden. Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen einer Teilpopulation vor (N = 157 im Interventionsarm und N = 153 im Vergleichsarm), die diese Kriterien erfüllen. Diese Teilpopulation bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Die KEYNOTE 407 ist noch laufend. Bisher liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (27.10.2017): geplante erste Interimsanalyse zum Endpunkt objektive Ansprechrates, nachdem ca. 200 Patientinnen und Patienten eine Nachbeobachtung von 28 Wochen aufgewiesen haben
- 2. Datenschnitt (03.04.2018): präspezifizierte zweite Interimsanalyse nachdem ca. 332 Ereignisse im Endpunkt PFS aufgetreten sind.

Laut Studienprotokoll ist eine dritte Interimsanalyse mit dem Erreichen von ca. 415 Ereignissen im Endpunkt PFS geplant. Der finale Datenschnitt für das Gesamtüberleben ist mit dem Erreichen von ca. 361 Todesfällen geplant.

Der pU legt in Modul 4 C Auswertungen zum Datenschnitt vom 03.04.2018 vor. Dieser wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 407	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende: alle 3 Monate bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis 30 Tage nach Ende der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (oder vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie; je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs	▪ bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions -5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in der KEYNOTE 407 systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
KEYNOTE 407	N ^b = 157	N ^b = 153
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (9)	65 (8)
Geschlecht [w / m], %	20 / 80	17 / 83
Ethnie, n (%)		
weiß	114 (72, 6)	110 (71,9)
nicht weiß ^c	41 (26,1) ^d	36 (23,5) ^d
unbekannt	2 (1,3)	7 (4,6)
Region, n (%)		
EU	73 (46,5)	63 (41,2)
nicht EU	84 (53,5)	90 (58,8)
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	11 (7,0)	10 (6,5)
ehemalig	99 (63,1)	106 (69,3)
aktiv	47 (29,9)	37 (24,2)
ECOG Leistungsstatus, n (%)		
0	43 (27,4)	50 (32,7)
1	114 (72,6)	103 (67,3)
Krankheitsstadium, n (%)		
IV	157 (100,0)	153 (100,0)
Metastasierung, n (%)	k. A. ^e	k. A. ^e
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]		
Mittelwert (SD)	5,1 (19,9)	4,7 (9,1)
Median [Min; Max]	1,4 [0,0; 212,6]	1,4 [0,0; 48,8]
Tumorgroße zu Studienbeginn [mm]		
Mittelwert (SD)	108,8 (67,0) ^f	106,9 (67,3) ^f
Median [Min; Max]	94,1 [15,2; 341,5]	95,9 [11,1; 376,5]
Hirnmetastasen, n (%)		
ja	8 (5,1)	12 (7,8)
nein	149 (94,9)	141 (92,2)
Vorangegangene Therapien, n (%)		
adjuvante / neoadjuvante Vortherapie	3 (1,9)	6 (3,9)
taxanbasierte Chemotherapie, n (%)		
Carboplatin + Paclitaxel	84 (53,5)	72 (47,1)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	73 (46,5)	81 (52,9)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^g	k. A. ^g

(Fortsetzung)

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

a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
c: „Nicht weiß“ schließt eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Schwarz- oder Afro-amerikaner und eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln ein.
d: eigene Berechnung
e: Es liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation zu Tumormetastasen der Stadien M1, M1A, M1B und MX vor.
f: In die Berechnung gingen nur die Daten von 154 (im Interventionsarm) bzw. 152 (im Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten ein.
g: Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der relevanten Teilpopulation sind zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Schnitt ca. 65 Jahre alt, zu einem Großteil männlich und überwiegend weiß. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten stammte aus der EU. Der Großteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 1 auf und zeigte keine Hirnmetastasen. Die initiale Diagnose lag im Median 1,4 Monate zurück.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 407 konnten aus dem Vergleichsarm protokollgemäß nach einem bestätigten Krankheitsprogress und entsprechender Eignung 21 Tagen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Diese Behandlung ist für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ in der vorliegenden Therapielinie eine zugelassene Therapie [6,7]. In der relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 hatten im Kontrollarm nicht alle Patientinnen und Patienten eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm ($n = 76$ [49,7 %]) wiesen eine PD-L1-Expression $< 1\%$ auf.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 sind in der relevanten Teilpopulation bereits 35 (22,9 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. In der Studie wechselten in der relevanten Teilpopulation auch Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab und somit auf eine nicht zugelassene Folgetherapie. Der pU legt die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapiewechsel (Abbildung 3 in Anhang A) vor. Aus der Abbildung geht hervor, dass der Großteil dieser Therapiewechsel im Zeitraum

zwischen 3 und 9 Monaten stattfand. Insgesamt betrachtet sind somit zu frühen Zeitpunkten hohe Anteile an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Methodik der Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Die vom pU vorgelegten Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind wegen widersprüchlicher Angaben des pU nicht interpretierbar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Modul 4 C seines Dossiers gibt der pU an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. In den Studienunterlagen der Studie KEYNOTE 407 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Die in der Studie primär geplante Analyse zum Gesamtüberleben ist eine ITT-Analyse. Dem entsprechend findet sich in den Ergebnistabellen in Modul 4 C zu den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert wurde. Dies steht im Widerspruch zu den Angaben bei der Operationalisierung. Ein Abgleich der Kaplan-Meier-Kurven für den Therapiewechsel und dem Gesamtüberleben kann den Widerspruch nicht auflösen (siehe Abbildung 2 und Abbildung 3 in Anhang A).

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

Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:

Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
KEYNOTE 407	N = 157	N = 152
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,5 [0,0; 17,9]	4,4 [0,0; 16,6]
Mittelwert (SD)	6,4 (4,3)	5,2 (3,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	8,2 [0,4; 18,2]	7,2 [0,4; 18,5]
Mittelwert (SD)	8,5 (4,2)	7,8 (4,0)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUE)	keine verwertbaren Daten	
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		
ASaT: All Subjects as Treated; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ASaT); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

In der KEYNOTE 407 ist die mediane Behandlungsdauer wie auch die mediane Beobachtungsdauer zum Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar.

Der pU macht in Modul 4 C seines Dossiers Angaben zur Beobachtungsdauer von SUEs in der Studie KEYNOTE 407. Diese sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht interpretierbar, da Therapiewechsler vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels berücksichtigt wurden. Wie bereits weiter oben beschrieben ist in der Studie KEYNOTE 407 eine relevante Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Die Monotherapie mit Pembrolizumab sollte 21 Tage nach Abbruch der Therapie im Vergleichsarm beginnen. Mit dem Beginn der neuen Therapie endete die Nachbeobachtung für die Therapiewechsler im Vergleichsarm. Die Nachbeobachtung des Endpunkts SUEs war aber für 90 Tage geplant. Somit fehlen Informationen für die Therapiewechsler von über 2 Monaten (siehe auch Abschnitt 2.6.4.2).

Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie weiterer Endpunkte zur Kategorie Nebenwirkungen fehlen Angaben zu den Beobachtungszeiten für den Interventions- und Vergleichsarm. Es wird aber angenommen, dass für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen jeweils ein ähnlich großer Unterschied in den Beobachtungsdauern

wie in der Behandlungsdauer besteht, da die Nachbeobachtung begrenzt war (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 8).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 407	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 407 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich:

Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE 407	nein ^b	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^b
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE 407	N	– ^b	N	– ^b	N	– ^b	N ^c	H ^d	H ^d	– ^b	H ^d	– ^b
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: keine verwertbaren Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung c: Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.6.4.2). d: fehlende Angaben zur Beobachtungsdauer für den Interventions- und Kontrollarm CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus												

Für das Gesamtüberleben, den Gesundheitszustand (gemessen über die VAS des EQ-5D), SUEs, immunvermittelte SUEs und weitere spezifische UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.4.3.2), daher erfolgt für diese Endpunkte keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) als niedrig eingestuft. Es gibt im Verlauf der Studie sinkende und zwischen den Therapiearmen differenzielle Rückläufe der Fragebogen. Allerdings lassen sich die fehlenden Beobachtungen zum größten Teil durch Todesfälle erklären. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse zu dem Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Für die Ergebnisse zu allen anderen Endpunkten liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Endpunkten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird aufgrund der fehlenden Angaben zur Beobachtungsdauer als hoch eingeschätzt. Es kann nicht abgeschätzt werden, ob eine relevante Anzahl unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte dagegen als niedrig ein.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Für die relevante Teilpopulation legt der pU für die Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für spezifische UEs (ausgenommen davon sind die Gesamtraten der immunvermittelte UEs, und immunvermittelte schwere UEs) Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebniszeitanalysen nur dann vor, wenn der zugehörige Endpunkt einen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen der relevanten Teilpopulation zeigt. Die vom pU vorgelegten Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ergebniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
KEYNOTE 407					
Mortalität					
Gesamtüberleben			keine verwertbaren Auswertungen		
Morbidität					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^b					
Dyspnoe	156	8,5 [4,4; n. b.] 61 (39,1)	152	5,6 [3,5; n. b.] 66 (43,4)	0,79 [0,55; 1,13]; 0,191
Fatigue	156	1,9 [1,4; 2,4] 100 (64,1)	152	2,1 [1,5; 3,3] 93 (61,2)	1,02 [0,76; 1,36]; 0,912
Schlaflosigkeit	156	10,4 [3,6; n. b.] 64 (41,0)	152	4,2 [2,9; n. b.] 69 (45,4)	0,83 [0,58; 1,17]; 0,283
Schmerzen	156	4,4 [3,5; n. b.] 70 (44,9)	152	3,7 [2,6; 4,8] 80 (52,6)	0,72 [0,52; 1,00]; 0,053
Appetitverlust	156	4,0 [3,0; 6,5] 78 (50,0)	152	6,2 [2,8; 6,9] 69 (45,4)	0,99 [0,71; 1,38]; 0,943
Diarrhö	156	n. e. [5,8; n. b.] 54 (34,6)	152	11,3 [n. b.] 49 (32,2)	1,07 [0,72; 1,59]; 0,742
Übelkeit und Erbrechen	156	6,4 [3,4; n. b.] 70 (44,9)	152	4,2 [3,0; n. b.] 70 (46,1)	0,98 [0,69; 1,37]; 0,891
Verstopfung	156	9,0 [3,7; n. b.] 64 (41,0)	152	11,1 [4,2; 11,1] 54 (35,5)	1,01 [0,70; 1,47]; 0,958
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) ^b					
Dyspnoe	156	2,6 [2,0; 3,5] 92 (59,0)	152	2,6 [2,1; 3,7] 88 (57,9)	0,97 [0,72; 1,31]; 0,836
Schmerzen (Thorax)	156	n. e. 42 (26,9)	152	7,0 [6,3; n. b.] 55 (36,2)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,074
Schmerzen (Arm / Schulter)	156	10,4 [6,7; n. b.] 55 (35,3)	152	11,1 [5,7; n. b.] 53 (34,9)	0,85 [0,58; 1,26]; 0,427
Schmerzen (andere)	156	3,6 [2,8; 6,7] 77 (49,4)	152	5,7 [3,7; 7,0] 66 (43,4)	1,10 [0,79; 1,54]; 0,569

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 407					
Husten	156	n. e. [7,3; n. b.] 52 (33,3)	152	n. e. [6,3; n. b.] 47 (30,9)	0,95 [0,63; 1,41]; 0,784
Bluthusten	156	n. e. 23 (14,7)	152	n. e. 26 (17,1)	0,78 [0,44; 1,39]; 0,402
Alopezie	156	0,8 [0,7; 0,9] 133 (85,3)	152	0,8 [0,7; 0,9] 125 (82,2)	1,09 [0,85; 1,40]; 0,500
Dysphagie	156	n. e. 25 (16,0)	152	n. e. 42 (27,6)	0,52 [0,31; 0,86]; 0,011
Mundschmerzen	156	n. e. [9,5; n. b.] 42 (26,9)	152	n. e. [8,5; n. b.] 43 (28,3)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,417
periphere Neuropathie	156	2,4 [2,1; 3,5] 89 (57,1)	152	2,6 [2,1; 3,0] 94 (61,8)	0,78 [0,58; 1,05]; 0,098
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
keine verwertbaren Auswertungen					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^{c,d}					
globaler Gesundheitsstatus	156	3,6 [2,2; 6,4] 80 (51,3)	152	3,5 [2,1; 5,1] 79 (52,0)	0,89 [0,65; 1,23]; 0,488
emotionale Funktion	156	n. e. 49 (31,4)	152	n. e. [6,1; n. b.] 53 (34,9)	0,77 [0,52; 1,15]; 0,205
kognitive Funktion	156	4,1 [3,2; n. b.] 71 (45,5)	152	3,5 [2,3; 6,2] 77 (50,7)	0,83 [0,60; 1,16]; 0,277
körperliche Funktion	156	3,5 [2,4; 9,5] 77 (49,4)	152	2,8 [2,1; 4,0] 91 (59,9)	0,71 [0,52; 0,96]; 0,028
Rollenfunktion	156	3,1 [2,3; 3,7] 91 (58,3)	152	2,8 [1,8; 4,2] 85 (55,9)	0,98 [0,73; 1,32]; 0,896
soziale Funktion	156	4,0 [2,8; 7,8] 76 (48,7)	152	2,8 [2,1; 4,2] 81 (53,3)	0,87 [0,63; 1,20]; 0,388

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
KEYNOTE 407					
Nebenwirkungen^e					
UEs (ergänzend dargestellt)	157	0,1 [0,1; 0,2] 153 (97,5)	152	0,1 [0,1; 0,2] 151 (99,3)	–
SUEs		keine verwertbaren Auswertungen			
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	157	1,9 [1,6; 2,7] 107 (68,2)	152	1,2 [0,7; 1,5] 118 (77,6)	0,69 [0,53; 0,90]; 0,006
Abbruch wegen UEs	157	n. e. [14,4; n. b.] 31 (19,7)	152	n. e. [12,9; n. b.] 19 (12,5)	1,38 [0,78; 2,44]; 0,274
Immunvermittelte UEs	157	n. e. 41 (26,1)	152	n. e. 13 (8,6)	3,09 [1,66; 5,77]; < 0,001
Immunvermittelte SUEs		keine verwertbaren Auswertungen			
Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	157	n. e. 19 (12,1)	152	n. e. 8 (5,3)	2,28 [1,00; 5,20]; 0,051
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert c: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), 2-seitiger p-Wert (Wald Test) e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald Test) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tissue Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte der Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC

QLQ-C30) maximal Hinweise und für alle anderen Endpunkte aufgrund der eingeschränkten Ergebnissicherheit maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegen keine verwertbaren Auswertungen für diesen Endpunkt vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

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

Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Verbrechen, Verstopfung

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Verbrechen und Verstopfung zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte insgesamt jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Das weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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

Dysphagie

Für den Endpunkt Dysphagie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte insgesamt jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Das weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand des EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe 2.6.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie Morbidität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

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

Für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich insgesamt jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die gesamte Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

Dies weicht von der Einschätzung des pU dahin gehend ab, dass er für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie.

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

Immunvermittelte SUEs

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu einer carboplatinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (EU, nicht EU)
- Raucherstatus (aktiv / ehemalig, nie)
- Hirnmetastasen (ja, nein)
- PD-L1-Expression (< 1 %, ≥ 1 %)
- Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)

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

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

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur carboplatinbasierten Chemotherapie zusammen.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p- Wert
KEYNOTE 407						
Morbidität						
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^{b,c}						
Schmerzen						
Taxan- Chemotherapie						
Paclitaxel	84	4,63 [3,55; n. b.] 37 (44,0)	72	2,79 [1,38; 4,04] 47 (65,3)	0,52 [0,34; 0,81]	0,004
nab-Paclitaxel	72	4,14 [2,33; n. b.] 33 (45,8)	80	5,13 [3,48; n. b.] 33 (41,3)	1,08 [0,67; 1,76]	0,746
Gesamt					Interaktion:	0,029
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)^{b,c}						
Schmerzen (andere)						
Geschlecht						
Männer	125	4,07 [2,92; n. b.] 57 (45,6)	126	4,17 [3,02; 6,24] 61 (48,4)	0,91 [0,64; 1,31]	0,621
Frauen	31	2,07 [1,41; 4,76] 20 (64,5)	26	n. e. [6,51; n. b.] 5 (19,2)	3,95 [1,48; 10,55]	0,006
Gesamt					Interaktion:	0,006
Alopezie						
Geschlecht						
Männer	125	0,76 [0,72; 0,95] 105 (84,0)	126	0,76 [0,72; 0,89] 105 (83,3)	0,95 [0,73; 1,25]	0,731
Frauen	31	0,72 [0,72; 0,85] 28 (90,3)	26	0,79 [0,72; 1,41] 20 (76,9)	2,24 [1,20; 4,18]	0,011
Gesamt					Interaktion:	0,014

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p- Wert
Dysphagie						
Hirnmetastasen zu Studienbeginn						
ja	8	2,79 [0,72; 4,21] 4 (50,0)	12	n. e. 1 (8,3)	7,27 [0,81; 65,12]	0,076
nein	148	n. e. 21 (14,2)	140	n. e. 41 (29,3)	0,42 [0,25; 0,71]	0,001
Gesamt					Interaktion:	0,013
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)^{c,d}						
Globaler Gesundheitsstatus						
Region						
EU	73	6,14 [2,79; n. b.] 33 (45,2)	63	2,50 [1,87; 3,68] 39 (61,9)	0,61 [0,38; 0,97]	0,037
nicht EU	83	2,79 [1,64; 6,47] 47 (56,6)	89	5,13 [2,56; n. b.] 40 (44,9)	1,24 [0,81; 1,89]	0,328
Gesamt					Interaktion:	0,028
Soziale Funktion						
Geschlecht						
Männer	125	4,44 [2,99; n. b.] 56 (44,8)	126	2,60 [2,10; 3,15] 71 (56,3)	0,68 [0,48; 0,97]	0,033
Frauen	31	2,09 [1,51; 5,26] 20 (64,5)	26	n. e. [1,41; n. b.] 10 (38,5)	1,81 [0,84; 3,86]	0,127
Gesamt					Interaktion:	0,023

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Fortsetzung)

a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (TPS $< 1\%$ vs. $\geq 1\%$), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nicht-Ostasien), 2-seitiger p-Wert (Wald Test)
d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tissue Proportion Score; vs.: versus

Da für den Endpunkt Gesamtüberleben keine verwertbaren Subgruppenanalysen vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.3.2), sind auch die Subgruppenanalysen zu den übrigen Endpunkten nicht abschließend interpretierbar. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden beschrieben, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Morbidity

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

Schmerzen

Für den Endpunkt Schmerzen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Taxan-Chemotherapie vor. Für Patientinnen und Patienten, die eine carboplatinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel erhalten haben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten, die eine carboplatinbasierte Chemotherapie mit nab-Paclitaxel erhalten haben, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Symptomatik, erhoben über EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen)

Schmerzen (andere), Alopezie

Für die Endpunkte Schmerzen (andere) und Alopezie zeigt sich jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie, für Männer zeigt sich jeweils kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dysphagie

Für den Endpunkt Dysphagie zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Hirnmetastasen zu Studienbeginn. Für Patientinnen und Patienten, die keine Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten, die Hirnmetastasen zu Studienbeginn aufwiesen, zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

Globaler Gesundheitszustand

Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Für Patientinnen und Patienten der Region EU zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten aus der Region nicht EU zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie vor, für Frauen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

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

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Dysphagie

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

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ^d		
Dyspnoe	8,5 vs. 5,6 HR: 0,79 [0,55; 1,13]; p = 0,191	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	1,9 vs. 2,1 HR: 1,02 [0,76; 1,36]; p = 0,912	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	10,4 vs. 4,2 HR: 0,83 [0,58; 1,17]; p = 0,283	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	4,4 vs. 3,7 HR: 0,72 [0,52; 1,00]; p = 0,053	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,0 vs. 6,2 HR: 0,99 [0,71; 1,38]; p = 0,943	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. 11,3 HR: 1,07 [0,72; 1,59]; p = 0,742	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	6,4 vs. 4,2 HR: 0,98 [0,69; 1,37]; p = 0,891	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	9,0 vs. 11,1 HR: 1,01 [0,70; 1,47]; p = 0,958	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) ^d		
Dyspnoe	2,6 vs. 2,6 HR: 0,97 [0,72; 1,31]; p = 0,836	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Thorax)	n. e. vs. 7,0 HR: 0,69 [0,46; 1,04]; p = 0,074	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	10,4 vs. 11,1 HR: 0,85 [0,58; 1,26]; p = 0,427	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	3,6 vs. 5,7 HR: 1,10 [0,79; 1,54]; p = 0,569	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	n. e. vs. n. e. HR: 0,95 [0,63; 1,41]; p = 0,784	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Bluthusten	n. e. vs. n. e. HR: 0,78 [0,44; 1,39]; p = 0,402	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Alopezie	0,8 vs. 0,8 HR: 1,09 [0,85; 1,40]; p = 0,500	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	n. e. vs. n. e. HR: 0,52 [0,31; 0,86]; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Mundschmerzen	n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,54; 1,29]; p = 0,417	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	2,4 vs. 2,6 HR: 0,78 [0,58; 1,05]; p = 0,098	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Auswertungen	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) ^d		
allgemeiner Gesundheitszustand	3,6 vs. 3,5 HR: 0,89 [0,65; 1,23]; p = 0,488	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,52; 1,15]; p = 0,205	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	4,1 vs. 3,5 HR: 0,83 [0,60; 1,16]; p = 0,277	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	3,5 vs. 2,8 HR: 0,71 [0,52; 0,96]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	3,1 vs. 2,8 HR: 0,98 [0,73; 1,32]; p = 0,896	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,0 vs. 2,8 HR: 0,87 [0,63; 1,20]; p = 0,388	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	1,9 vs. 1,2 HR: 0,69 [0,53; 0,90], p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,38 [0,78; 2,44]; p = 0,274	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	n. e. vs. n. e. HR: 3,09 [1,66; 5,77]; p < 0,001 HR: 0,32 [0,17; 0,60] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	keine verwertbaren Auswertungen	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 2,28 [1,00; 5,20]; p = 0,051	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: Zeit bis zu erstmaligen Verschlechterung e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte ^b	Negative Effekte ^b
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dysphagie: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ immunvermittelte UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: In die Studie KEYNOTE 407 wurden Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich 2 Hinweise und 1 Anhaltspunkt für positive Effekte, denen 1 Anhaltspunkt für einen negativen Effekt gegenübersteht. Da für die relevante Teilpopulation keine verwertbaren Auswertungen zum Gesamtüberleben vorliegen, ist eine Abwägung der positiven und negativen Effekte für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht möglich.

Zusammenfassend ist damit für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Merck Sharp & Dohme. A study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in adults with first line metastatic squamous non-small cell lung cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-407) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell Lung cancer subjects: study KEYNOTE 407 (P407V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell Lung cancer subjects: study KEYNOTE 407 (P407V01MK3475); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazieres J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051.

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

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert 3 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für diesen vom pU vorgelegten indirekten Vergleich wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

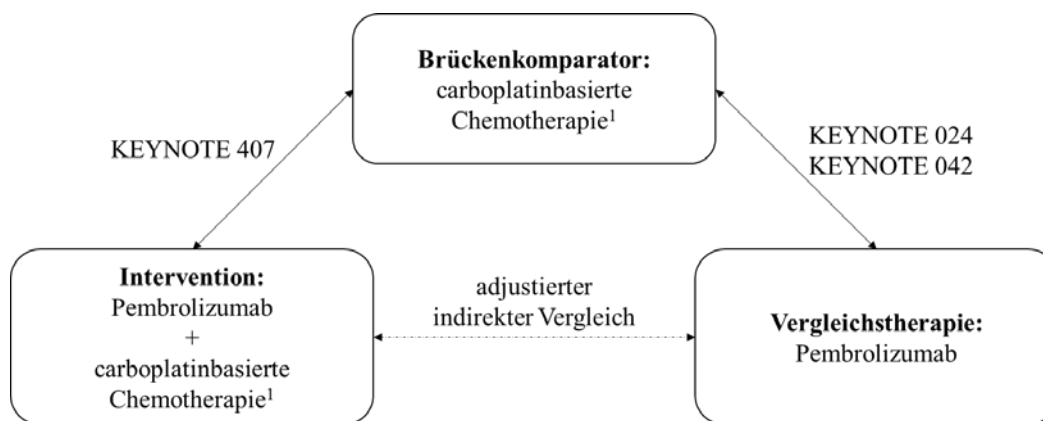
Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator carboplatinbasierte Chemotherapie vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkompators damit, dass er im relevanten Anwendungsgebiet für das zu vergleichende Arzneimittel Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Pembrolizumab (Monotherapie) RCTs identifiziert hat, die jeweils den gleichen Brückenkompator (eine carboplatinbasierte Chemotherapie) untersuchen. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU kommt daher für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkompator ausschließlich eine carboplatinbasierte Chemotherapie infrage. In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle 18 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^b (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Intervention vs. Brückenkomparator			
KEYNOTE 407	ja	ja	nein
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator			
KEYNOTE 024	ja	ja	nein
KEYNOTE 042	ja	ja	nein

a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



1 in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

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

Die Studie KEYNOTE 024 ist bereits aus der Dossierbewertung A17-06 [10] bekannt und dort ausführlich beschrieben. In der vorliegenden Fragestellung ist nur eine Teilpopulation von 6 Patientinnen und Patienten für die Nutzenbewertung relevant. Demgegenüber gehen aus der Studie KEYNOTE 407 108 Patientinnen und Patienten und aus der Studie KEYNOTE 042 120 Patientinnen und Patienten in den indirekten Vergleich ein.

Der pU verzichtet aufgrund der geringen Patientenzahl aus der Studie KEYNOTE 024 darauf, diese Patientinnen und Patienten in den indirekten Vergleich einzubeziehen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die Studie KEYNOTE 024 wird für den indirekten Vergleich nicht herangezogen und im Folgenden nicht dargestellt.

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 19 und Tabelle 20 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primäre Endpunkte; sekundäre Endpunkte ^b
Intervention vs. Brückenkomparator						
KEYNOTE 407	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliales ^c NSCLC im Stadium IV, ECOG ≤ 1 und ohne vorherige systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 278) ▪ Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 281) Davon relevante Teilpopulation^e: ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 55) ▪ Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 53)	▪ Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zum kompletten Ansprechen oder bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Schwangerschaft, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f ▪ Nachbeobachtung^g: maximal bis Tod	125 Zentren in Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn und den Vereinigten Staaten 08/2016 – laufend Datenschnitt: 03.04.2018	primär: Gesamtüberleben PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primäre Endpunkte; sekundäre Endpunkte ^b
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
KEYNOTE 042	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, PD-L1 exprimierende Tumore (TPS $\geq$ 1 %), ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG $\leq$ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^d	▪ Pembrolizumab (N = 637) ▪ platinbasierte Chemotherapie^h (N = 637) davon relevante Teilpopulation^{e,i}: ▪ Pembrolizumab (n = 57) ▪ carboplatinbasierte Chemotherapie (n = 63)	▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^f - Nachbeobachtung: endpunktspezifisch^g, maximal bis zum Tod	196 Zentren in 32 Ländern: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam 11/2014–laufend 1. Datenschnitt 26.02.2018 2. Datenschnitt Finale PFS-Analyse: 04.09.2018	primär: Gesamtüberleben sekundär: UE

(Fortsetzung)

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

- a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
- b: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- c: Patientinnen und Patienten mit gemischter Histologie konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn plattenepitheliale Komponenten in der Probe vorhanden waren.
- d: Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, mussten ihre letzte Behandlung mindestens 12 Monate (KEYNOTE 407) bzw. 6 Monate (KEYNOTE 42) vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erhalten haben.
- e: Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren TPS ≥ 50 % und die entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) mit Carboplatin behandelt wurden (TPC-Teilpopulation).
- f: Patientinnen und Patienten im Interventionsarm konnten die Behandlung bei vollständigem und bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie im Ermessen des Prüfarztes beginnen („second course phase“).
- g: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 21 beschrieben
- h: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel.
- i: Die relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC und plattenepithelialer Histologie sowie Patientinnen und Patienten, die für die platinbasierte Kombinationschemotherapie Carboplatin + Paclitaxel ausgewählt worden sind.
- ALK: anaplastische Lymphomkinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkomparator
Intervention vs. Brückenkomparator		
KEYNOTE 407	siehe Angaben in Tabelle 7	
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
KEYNOTE 042	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen	Carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie ^b für 6 Zyklen: ▪ Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min i. v. als 30- bis 60-minütige Infusion alle 3 Wochen) und ▪ Paclitaxel 200 mg/m² i. v. als 3-stündige Infusion alle 3 Wochen
Dosisanpassungen bei Toxizitäten ▪ für Carboplatin und Paclitaxel gemäß Fachinformation erlaubt ▪ für Pembrolizumab nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) Vorbehandlung ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierenden Erkrankung erfolgt sein Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ systemische Therapie Stadium IIIB und IV des NSCLC Nicht erlaubte Begleitbehandlung ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie ▪ Bisphosphonate und / oder RANKL-Inhibitoren^c		
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Carboplatin + Pemetrexed und Carboplatin + Paclitaxel. Für den indirekten Vergleich wurde die Studienpopulation der KEYNOTE 042 auf Patientinnen und Patienten, die für eine carboplatinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel ausgewählt wurden sowie auf Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie im metastasierenden Stadium eingeschränkt. c: Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag. AUC: Area under the curve; i. v. intravenös; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; RANKL: Receptor Activator of NF-κB; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Studiendesign

Studie mit der Intervention: KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 wird auch für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) herangezogen, sodass für die

Beschreibung des Studiendesigns auf den Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung verwiesen wird.

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 042

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

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des Dako Commercial Ready Assay (monoklonaler, gegen PD-L1 gerichteter, Antikörper vom Klon 22C3) mittels Immunhistochemie bestimmt. Dabei wurde der Tumor Proportion Score (TPS) bestimmt, der den prozentualen Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett angefärbt sind, angibt. In der vorliegenden Dossierbewertung bezieht sich die angegebene PD-L1-Expression, sofern nicht anders angegeben, auf die Auswertung mit TPS.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [6,7]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen. Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten Carboplatin entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [5] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]). Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin liegen weder in der Fachinformation [8] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) Angaben vor. In der Studie wurde Paclitaxel in einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche als 3-stündige Infusion verabreicht. Im Vergleichsarm wurde die carboplatinbasierte Chemotherapie für 6 Zyklen verabreicht.

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

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt. Grundsätzlich wurde die Behandlung im Interventionsarm durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen von Pembrolizumab beschränkt. Gemäß den Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass nur sehr wenige eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die maximale Anzahl an Zyklen mit Pembrolizumab erhalten haben.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Ein Wechsel der Behandlung nach Krankheitsprogress von der Vergleichstherapie zu einer Pembrolizumab-Monotherapie war nicht Teil des Studiendesigns. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 lag in der Studienpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % und im Vergleichsarm bei 44,0 % (siehe Tabelle 35). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Wie bereits für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) in Abschnitt 2.3.1.2 erläutert, sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3] bei Anwendung von Carboplatin zu berücksichtigen. Weder für die Studie KEYNOTE 407, noch für die Studie KEYNOTE 042 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie explizit nach den Kriterien der AM-RL eingeschränkt. Daher zieht der pU – wie für die Fragestellung 1 – eine retrospektive Befragung der Prüfarzte heran (vom pU als TPC-Befragung bezeichnet). Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen.

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

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression ≥ 50 %, die zudem gemäß den Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) mit Carboplatin behandelt wurden.

Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC. In der Studie KEYNOTE 042 wurden Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen, sowie Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IV. Für die relevante Teilpopulation berücksichtigt der pU nur die Patientenpopulation mit metastasierendem (Stadium IV) plattenepitheliale NSCLC.

PD-L1-Expression ≥ 50 %

Für die vorliegende Fragestellung ist die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % relevant. In die Studie KEYNOTE 407 wurden Patientinnen und Patienten unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Dagegen wurde in der Studie KEYNOTE 042 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % eingeschlossen. Der pU berücksichtigt für die relevante Teilpopulation jeweils die Patientenpopulation, mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %.

Patientinnen und Patienten, die gemäß den Kriterien der AM-RL zur Verwendung von Carboplatin behandelt wurden

Wie oben beschrieben sollten Patientinnen und Patienten gemäß den Kriterien der AM-RL Anlage VI zum Abschnitt K [3] zur Verwendung von Carboplatin behandelt werden. Dafür führte der pU eine retrospektive TPC-Befragung durch. Aufgrund dessen ist es möglich, jeweils eine Teilpopulation der Studien heranzuziehen, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden (vom pU bezeichnet als TPC Survey Population, siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Brückenkompator bestehend aus Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel und nab-Paclitaxel

Für einen adjustierten indirekten Vergleich mit den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 kommt als adäquater Brückenkompator ausschließlich eine carboplatin-basierte Chemotherapie in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel infrage. In der Studie KEYNOTE 042 war neben der Gabe von Carboplatin + Paclitaxel die Gabe von weiteren platinbasierten Kombinationschemotherapien möglich. Der pU berücksichtigt für die relevante Teilpopulation nur die Patientenpopulation, die Carboplatin + Paclitaxel als Therapieoption erhalten hat.

Zusammenfassung

Der pU legt für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 jeweils Auswertungen der Teilpopulationen vor, die die oben genannten Kriterien erfüllen. Dies sind in der Studie KEYNOTE 407 N = 55 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und N = 53 im Vergleichsarm. In der Studie KEYNOTE 042 sind es N = 57 im Interventionsarm und N = 63 im Vergleichsarm. Die vom pU vorgelegten Auswertungen bilden die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation ab.

Datenschnitte***KEYNOTE 407***

Für die Studie KEYNOTE 407 legt der pU, wie auch schon für Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.1.2), Auswertungen des präspezifizierten Datenschnitts vom 03.04.2018 vor. Diese werden für die vorliegende Fragestellung herangezogen.

KEYNOTE 042

Von der Studie KEYNOTE 042 zieht der pU die 2. Zwischenanalyse nach etwa 38 Monaten nach Studienstart vom 26.02.2018 heran und begründet dies hauptsächlich damit, dass diese Daten auch bei der EMA eingereicht worden seien. Die finale Analyse nach etwa 45 Monaten nach Studienstart vom 04.09.2018 stellt der pU zwar ergänzend dar, führt mit den Effektschätzungen jedoch keinen indirekten Vergleich durch. Für die Nutzenbewertung werden die Analysen auf Basis des Datenschnitts vom 26.02.2018 herangezogen, da die Analysen für den Datenschnitt 04.09.2018 für den indirekten Vergleich nicht vollständig vorliegen.

Nachbeobachtung

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 407	siehe Angaben in Tabelle 8
KEYNOTE 042	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ nach Behandlungsende (außer wegen Progression): alle 3 Monate bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie ▪ nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 2 Monate bis zum Tod
Morbidität	nicht erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

In der Studie KEYNOTE 407 wie auch in der Studie KEYNOTE 042 sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (sofern erhoben) und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 22 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

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

Studie Charakteristika Kategorie	KEYNOTE 407		KEYNOTE 042	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^b
	N ^c = 55	N ^c = 53	N ^c = 57	N ^c = 63
Alter [Jahre], MW (SD)	65 (8)	65 (9)	64 (9)	63 (8)
Geschlecht [w / m], %	21,8 / 78,2	20,8 / 79,2	19,3 / 80,7	20,6 / 79,4
Ethnie, n (%)				
weiß	44 (80,0)	43 (81,1)	42 (73,7)	47 (74,6)
nicht weiß	11 (20,0) ^{d, e}	10 (18,9) ^{d, e}	15 (26,3)	16 (25,4)
unbekannt	–	–	–	–
Region, n (%)				
EU	19 (34,5)	23 (43,4)	20 (35,1)	12 (19,0)
Nicht-EU	36 (65,5)	30 (56,6)	37 (64,9)	51 (81,0)
Raucherstatus, n (%)				
Nieraucher	6 (10,9)	7 (13,2)	7 (12,3)	8 (12,7)
ehemalig	33 (60,0)	38 (71,7)	33 (57,9)	35 (55,6)
aktiv	16 (29,1)	8 (15,1)	17 (29,8)	20 (31,7)
ECOG Leistungsstatus, n (%)				
0	9 (16,4)	16 (30,2)	14 (24,6)	15 (23,8)
1	46 (83,6)	37 (69,8)	43 (75,4)	48 (76,2)
Krankheitsstadium, n (%)				
IV	55 (100,0)	53 (100,0)	57 (100,0)	63 (100,0)
Metastasierung, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f	k. A. ^f	k. A. ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapiea vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	KEYNOTE 407		KEYNOTE 042	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	Pembrolizumab	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^b
	N ^c = 55	N ^c = 53	N ^c = 57	N ^c = 63
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]				
Mittelwert (SD)	5,1 (10,3)	6,9 (14,0)	2,2 (3,0)	3,3 (6,0)
Median [Min; Max]	1,4 [0,2; 50,2]	1,6 [0,2; 62,5]	1,4 [0,5; 20,5]	1,3 [0,5; 39,3]
Tumorgroße zu Studienbeginn [mm]				
Mittelwert (SD)	113,4 (85,7) ^g	111,3 (69,8) ^g	118,4 (57,1)	133,8 (69,5)
Median [Min; Max]	85,4 [23,8; 424,3]	90,6 [10,3; 275,9]	106,4 [29,9; 241,4]	119,8 [19,2; 394,3]
Hirnmetastasen, n (%)				
ja	6 (10,9)	6 (11,3)	2 (3,5)	2 (3,2)
nein	49 (89,1)	47 (88,7)	55 (96,5)	61 (96,8)
Vorangegangene Therapien, n (%)	adjuvante / neoadjuvante Vortherapie:			
adjuvante Vortherapie			1 (1,8)	1 (1,6)
neoadjuvante Vortherapie	2 (3,6)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,6)
taxanbasierte Chemotherapie, n (%)				
Carboplatin + Paclitaxel	33 (60,0)	28 (52,8)	57 (100,0)	63 (100,0)
Carboplatin + nab-Paclitaxel	22 (40,0)	25 (47,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A. ^h
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A. ^h	k. A. ^h

(Fortsetzung)

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

a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel
b: in Kombination mit Paclitaxel
c: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist.
d: „Nicht weiß“ schließt eingeborene Amerikaner oder Ureinwohner Alaskas, Asiaten, Schwarz- oder Afroamerikaner und eingeborene Hawaiianer oder Ureinwohner der pazifischen Inseln ein.
e: eigene Berechnung
f: Es liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation zu Tumormetastasen der Stadien M1, M1A, M1B und MX vor.
g: In die Berechnung gingen die Daten von 54 (im Interventionsarm) bzw. 53 (im Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten ein.
h: Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen für die relevante Teilpopulation nicht vor.
k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Studienarmen der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 jeweils ausgewogen sowie zwischen den Studien hinreichend ähnlich. In beiden Studien war die Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Schnitt 64 Jahre alt, zu einem Großteil männlich und überwiegend weiß. 1/3 der Patientinnen und Patienten stammte aus der EU. Der Großteil der Patientinnen und Patienten wies zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 1 auf und zeigte keine Hirnmetastasen. Die initiale Diagnose lag im Median 1,4 Monate zurück.

Unterschiede zwischen den beiden Studien zeigen sich im Brückenkomparator: In beiden Studien wurde im Vergleichsarm Carboplatin verabreicht. Zusätzlich erhielten in der Studie KEYNOTE 407 47 % der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm nab-Paclitaxel und 53 % Paclitaxel. In der Studie KEYNOTE 042 erhielten alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm Paclitaxel. Insbesondere durch die in der Literatur beschriebenen Unterschiede im Nebenwirkungsprofil von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel verglichen zu Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel [11], ist der Unterschied kritisch zu sehen. Gleichzeitig zeigten die Subgruppenanalysen der Studie KEYNOTE 407 in Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung mit der Ausnahme des Symptoms Schmerz keine Effektmodifikation durch die Art des Taxans (siehe Abschnitt 2.3.2.4). Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 407 erhielten im Vergleichsarm die carboplatinbasierte Chemotherapie für insgesamt 4 Zyklen, wohingegen in der KEYNOTE 042 diese für 6 Zyklen verabreicht wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird endpunktspezifisch geprüft ob sich relevante Unterschiede in den Ergebnissen der Brückenkomparatoren zeigen.

Studienverlauf

Tabelle 23 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten sowie die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
Intervention vs. Brückenkomparator		
KEYNOTE 407	N = 55	N = 53
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,6 [0,0; 14,4]	3,2 [0,0; 17,9]
Mittelwert (SD)	5,8 (3,8)	3,8 (3,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	8,1 [0,4; 14,7]	5,9 [0,1; 18,1]
Mittelwert (SD)	8,2 (3,8)	6,7 (4,5)
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen (SUE)	keine verwertbaren Daten	
Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Pembrolizumab	carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator		
KEYNOTE 042	N = 57	N = 61
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	6,3 [0,0; 27,3]	3,5 [0,0; 26,8]
Mittelwert (SD)	8,1 (7,8)	3,3 (3,3)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	13,6 [0,3; 34,5]	8,8 [0,2; 29,2]
Mittelwert (SD)	13,3 (9,2)	10,2 (6,5)
Morbidität	Daten nicht erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Daten nicht erhoben	
Nebenwirkungen (SUE)		
Median [Min; Max]	9,2 [0,3; 30,3]	6,4 [0,4; 29,7]
Mittelwert (SD)	10,6 (8,2)	6,0 (3,5)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ASaT: All Subjects as Treated; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten (ASaT); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

In den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 ist die Behandlungsdauer im Interventionsarm jeweils deutlich länger als im Vergleichsarm. Zwischen den Studien ist die Behandlungsdauer im Interventions- und Vergleichsarm jeweils sehr ähnlich.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkte Gesamtüberleben ist ebenfalls im Interventionsarm beider Studien deutlich länger als im Vergleichsarm. In der Studie KEYNOTE 042 ist die Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben in beiden Studienarmen länger als in der Studie KEYNOTE 407.

Die Angaben zur Beobachtungsdauer von SUEs, die der pU im Modul 4 C macht, sind nicht interpretierbar, da Therapiewechsler vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels berücksichtigt wurden (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2).

Für die Endpunkte der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie weiterer Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen fehlen Angaben zu den Beobachtungszeiten für den Interventions- und Vergleichsarm. Es wird aber angenommen, dass für diese Endpunkte zwischen den Studienarmen jeweils ein ähnlich großer Unterschied in den Beobachtungsdauern wie in der Behandlungsdauer besteht, da die Nachbeobachtung begrenzt war (zur geplanten Nachbeobachtung siehe Tabelle 21).

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042, zum Brückenkompator (Gabe von Paclitaxel / nab-Paclitaxel, unterschiedliche Anzahl an Zyklen der carboplatinbasierten Chemotherapie), führen nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich verworfen werden muss. Es muss jedoch endpunktspezifisch geprüft werden, welche Auswirkungen diese Unterschiede haben könnten.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

In der Studie KEYNOTE 407 konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm protokollgemäß nach einem bestätigten Krankheitsprogress und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Diese Behandlungen sind in der entsprechenden Therapielinie zugelassene Therapie [6,7]. In der KEYNOTE 042 war hingegen ein Therapiewechsel zu einer Pembrolizumab Monotherapie nicht protokollgemäß vorgesehen. Es gab allerdings auch keine Einschränkung in Bezug auf Folgetherapien. Gemäß den Studienunterlagen hatten zum Datenschnitt 26.02.2018 relevante Anteile an Patientinnen und Patienten aus der Studie KEYNOTE 042 auf verschiedene Folgetherapien gewechselt (siehe weiter oben im Abschnitt Ausführungen zur Studie KEYNOTE 042).

Der pU gibt im Modul 4 C seines Dossiers die Anzahl der Therapiewechsler, die aus dem Vergleichsarm zu einer Pembrolizumab Monotherapie gewechselt sind, für beide Studien an. In der Studie KEYNOTE 407 lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.04.2018 der Anteil der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation bei 24,5 % (n = 13), in der Studie KEYNOTE 042 lag der Anteil bei 11,1 % (n = 7). Der pU legt zudem Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Therapiewechsel (Abbildung 12 und Abbildung 13 in Anhang A) vor. Aus den Abbildungen geht hervor, dass der Großteil dieser Therapiewechsel im Zeitraum zwischen

3 und 12 Monaten stattfand. Insgesamt betrachtet sind somit von den Patientinnen und Patienten, die aus dem Kontrollarm zu einer Pembrolizumab Monotherapie gewechselt sind, hohe Anteile bereits zu frühen Zeitpunkten gewechselt.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Die vom pU vorgelegten Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind wegen widersprüchlicher Angaben des pU nicht interpretierbar. Dies wird im Folgenden erläutert:

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben im indirekten Vergleich gibt der pU in Modul 4 C für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. In den Studienunterlagen der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Die in den Studien primär geplante Analyse zum Gesamtüberleben ist eine ITT-Analyse. Dem entsprechend findet sich in den Ergebnistabellen in Modul 4 C zu den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Dies steht im Widerspruch zu den Angaben bei der Operationalisierung.

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

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 24 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Intervention vs. Brückenkomparator							
KEYNOTE 407	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator							
KEYNOTE 042	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

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

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des QLQ-LC13
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Immunvermittelte UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

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

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

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-LC13)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs
Intervention vs. Brückenkomparator											
KEYNOTE 407	nein ^b	ja	nein ^b	ja	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^b	ja	nein ^b
zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator											
KEYNOTE 042	nein ^b	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^b	ja	ja	nein ^b	nein ^b	nein ^b	nein ^b
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: keine verwertbaren Auswertungen, siehe Abschnitte 2.4.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung c: Endpunkt nicht erhoben CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus											

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und potenziell weiteren spezifische UEs liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitte 2.4.1.2, 2.6.4.2 und 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung).

2.4.2.2 Ergebnisse

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

Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor bzw. die Endpunkte wurden in den Studien zum Teil nicht erhoben. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen lediglich zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) verwertbare Auswertungen vor. Für die Endpunkte SUEs, immunvermittelte UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher ist trotz grundsätzlicher Eignung der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Datensituation eine Nutzenbewertung mit einer anschließenden Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht möglich. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % bei Erwachsenen abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzens ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

KEYNOTE 042

Merck Sharp & Dohme. A randomized, open label, phase III study of overall survival comparing pembrolizumab (MK-3475) versus platinum based chemotherapy in treatment naïve subjects with PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: study KEYNOTE 042 (P042V02MK3475); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, open label, phase III study of overall survival comparing pembrolizumab (MK-3475) versus platinum based chemotherapy in treatment naïve subjects with PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer: study KEYNOTE 042 (P042V02MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, open label, phase III study of overall survival comparing pembrolizumab (MK-3475) versus platinum based chemotherapy in treatment naïve subjects with PD-L1 positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (Keynote 042) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14.

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

KEYNOTE 407

Merck Sharp & Dohme. A study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in adults with first line metastatic squamous non-small cell lung cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.09.2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435>.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell lung cancer subjects (KEYNOTE-407) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell Lung cancer subjects: study KEYNOTE 407 (P407V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Merck Sharp & Dohme. A randomized, double-blind, phase III study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in first line metastatic squamous non-small cell Lung cancer subjects: study KEYNOTE 407 (P407V01MK3475); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazieres J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(21): 2040-2051.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 26 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 26: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression < 50 %	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel ; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie.

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung 1) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$) wählt der pU unter mehreren Möglichkeiten Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel und nab-Paclitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie aus. Für die Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) benennt der pU Pembrolizumab (Monotherapie) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Carboplatin ist in der Kombinationschemotherapie nur mit nab-Paclitaxel zugelassen. Die Kombinationschemotherapie mit anderen Drittgenerationszytostatika ist gemäß der AM-RL nur für Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen möglich (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]). Die Umsetzung der AM-RL zur Verwendung von Carboplatin ist in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.6.4.1 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 C)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht kleinzelligen NSCLC mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen. Innerhalb des Anwendungsgebiets unterscheidet der pU zwischen den Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (entspricht Fragestellung 1) und Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (entspricht Fragestellung 2).

Einschlusskriterien

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

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

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 C)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

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

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab, dass zu 2 der vom pU vorgelegten Studien Extensionsstudien in China durchgeführt werden, für die der pU Sponsor ist. Zum einen ist dies eine Extensionsstudie der Studie KEYNOTE 407 [12] (direkter und indirekter Vergleich), zum anderen der Studie KEYNOTE 042 [13] (indirekter Vergleich). Diese Extensionsstudien in China wurden bereits im Protokoll der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 geplant. Der pU hat die Extensionsstudien nicht in seiner Studienliste aufgeführt und macht keine Angaben im Modul 4 C seines Dossiers. Es gibt keine Hinweise, dass zu diesen noch laufenden RCTs bereits Ergebnisse vorliegen.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern durch.

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

Die Suchstrategien im ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation [14]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (EUCTR2011-002380-24) zu einer Studie aus einem vorangegangenen Dossier [15] zur gleichen Indikation nicht gefunden, da dieser nur das plattenepitheliale Lungenkarzinom aber nicht die übergeordnete Indikation NSCLC nennt. Der pU sucht allerdings nur nach der übergeordneten Indikation NSCLC.

Zusammenfassung

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

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

Die durch die Überprüfung identifizierten, in China durchgeführten Extensionsstudien, der Studie KEYNOTE 407 [12] (direkter und indirekter Vergleich) und der Studie KEYNOTE 042 [13] (indirekter Vergleich) wurden erst nach der vom pU durchgeführten Recherche in das entsprechende Register eingetragen (Eintrag der Extensionsstudie KEYNOTE 407 am 14.03.2019, der KEYNOTE 042 am 21.02.2019). Es gibt keinen Hinweis darauf, dass für diese Studien bereits Ergebnisse vorliegen. Die Identifizierung der beiden Extensionsstudien hat somit für die Bewertung keine Konsequenz.

2.6.3.2 Studienpool

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

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

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % umfasst die Studie KEYNOTE 407.

Der pU legt in Modul 4 C die Ergebnisse einer Teilpopulation mit einer PD-L1 Teilpopulation < 50 % vor. Die Analysen dieser Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in Abschnitt in 2.3.1.2.

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

Zur Bewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab (Monotherapie) zieht der pU bei Patientinnen und Patienten in der Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator carboplatinbasierte Chemotherapie heran (siehe Abbildung 1).

Hierzu schließt er in seinem Studienpool zunächst 3 Studien ein:

Für die Intervention schließt der pU die Studie KEYNOTE 407 zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie in seinen Studienpool ein. Er legt Auswertungen einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % vor. Die vorgelegte Teilpopulation ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Für den Komparator identifiziert der pU die Studien KEYNOTE 042 und KEYNOTE 024 zum Vergleich von Pembrolizumab (Monotherapie) mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie. Der pU legt für beide Studien jeweils Auswertungen einer Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % vor. Beide Studien entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und sind grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie geeignet. Allerdings wären aus der Studie KEYNOTE 024 nur 6 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2 relevant. Der pU verzichtet aufgrund der geringen Patientenzahl aus der Studie KEYNOTE 024 darauf, diese Patientinnen und Patienten in den indirekten Vergleich einzubeziehen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die Studie KEYNOTE 024 wird für den indirekten Vergleich nicht herangezogen.

Die vom pU vorgelegten Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 werden als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Somit wird die vorliegende Nutzenbewertung auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt.

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

Im Folgenden werden, sofern nicht anders angegeben, die Ergebnisse der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 %) kommentiert.

2.6.4.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % schließt der pU die direkt vergleichende Studie KEYNOTE 407 ein. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studie befindet sich in Abschnitt 2.3.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studienpopulation

Der pU zieht aus der Studie KEYNOTE 407 eine Teilpopulation heran, die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % umfasst. Zudem schließt der pU nur solche Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation ein, die aus seiner Sicht gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) mit Carboplatin behandelt worden sind. Gemäß Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit von Carboplatin auf Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen eingeschränkt, dies war in der Studie KEYNOTE 407 kein Kriterium für den Einschluss von Patientinnen und Patienten. Die Eignung eines Patienten für ein bestimmtes, platinbasiertes Chemotherapieregime und die jeweilige Dosis sollten jedoch vom Prüfarzt zu Studienbeginn vor Randomisierung patientenindividuell bestimmt werden. Der pU legt die Ergebnisse einer von ihm durchgeführten retrospektiven Befragung des Prüfarztes vor, die zeigen soll, welche Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben zum Off-Label-Use der AM-RL behandelt worden sind (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Die Angaben des pU zu dieser retrospektiven Befragung sind größtenteils nachvollziehbar, allerdings verbleiben Unsicherheiten. Beispielsweise ist im Dossier für die Studie KEYNOTE 407 angegeben, dass sich der Prüfarzt für einen Großteil der Patientinnen und Patienten für eine carboplatinbasierte Chemotherapie entschieden hat, weil die Behandlung in Deutschland zugelassen ist. Es bleibt unklar, ob sich die Angabe nur auf die Patientinnen und Patienten, die Carboplatin + nab-Paclitaxel erhalten haben, bezieht. Zusammenfassend wird die Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation jedoch nicht infrage gestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Teilpopulation aus der Studie KEYNOTE 407 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

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

2.6.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 C Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er verweist auf den Anhang 4-F des Moduls 4 C und die von ihm

zur Bewertung des Verzerrungspotenzials betrachteten Aspekte in den dortigen Fragebogen. Dieses Vorgehen ist weitgehend sachgerecht. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wird vom pU nicht getrennt bewertet. Da es zu unterschiedlichen Bewertungen kommen kann, ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 407, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 407 mit niedrig. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

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

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben werden in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

Der pU erhebt Daten zur Morbidität und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 und bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den entsprechenden Endpunkten mit niedrig. Diese Einschätzung ist sachgerecht.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen für die Studie KEYNOTE 407 keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.4.3.2).

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

Für die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE ≥ 3), immunvermittelten UEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial mit hoch bewertet, da keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zur zeitlichen Verteilung der Therapieabbruchgründe in den Armen vorliegen – also nicht abgeschätzt werden kann, ob relevant unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen.

Folgende Sachverhalte weisen darüber hinaus auf unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen hin. Schwere UEs (CTCAE ≥ 3), immunvermittelte UEs und

immunvermittelte schwere UEs (CTCAE ≥ 3) sollten 30 Tage nach Ende der Studienmedikation nachbeobachtet werden. Von der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 407 haben 56 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 74 % des Kontrollarms die Therapie vorzeitig abgebrochen. 36 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarm und 59 % des Kontrollarms brachen aufgrund von Progression die Therapie vorzeitig ab. Bei Abhängigkeiten zwischen dem Auftreten von Progressionen und UE-Ereignissen, kann dadurch die Beobachtung von UE-Ereignissen verändert werden. Zudem ist dies im Vergleich in deutlich stärkerem Umfang im Kontrollarm möglich. Angaben zu der genauen Anzahl von Therapieabbrüchen pro Arm und eine vollständige Auflistung der Abbruchgründe liegen allerdings für die interessierende Teilpopulation nicht vor.

Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen stellt der pU Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen dar. Ereignisse zu den Nebenwirkungen wurden bis zu 30 Tage nach Ende der zugeteilten Studienmedikation erhoben, SUEs bis zu 90 Tage nach Ende der Studienmedikation. Es gibt keine genauen Angaben zur Zensierung bei der Beschreibung der Operationalisierung, auch bei den Ergebnistabellen erfolgt keine Beschreibung des Zensierungsmechanismus. Aus den Angaben zu den Beobachtungszeiten zu den SUEs ergibt sich jedoch, dass Ereignisse, die nach einem Therapiewechsel erfolgten, nicht in die entsprechende Berechnung eingegangen sind, sondern nur die Zeiten bis zum Therapiewechsel berücksichtigt wurden. In der Studie KEYNOTE 407 wechselten 23 % der Patientinnen und Patienten vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab. In dem Studienbericht der KEYNOTE 407, in dem protokollgemäß ein Therapiewechsel erlaubt war, wurde für die primäre Analyse festgelegt, dass die Patientinnen und Patienten, die wechseln, zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert werden. Insgesamt legen die Informationen nahe, dass für die Auswertungen zu den Nebenwirkungen in Modul 4 C Patientinnen und Patienten, die nach einem Progress auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, zum Zeitpunkt des Wechsels zensiert wurden. Für die Endpunkte immunvermittelte UEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie weitere spezifische UEs ist diese Zensierung nicht potenziell hoch verzerrend, da zwischen einem Therapieabbruch und dem Start mit einer Monotherapie mit Pembrolizumab 21 Tage liegen müssen, aber die UEs generell nur 30 Tage nachbeobachtet wurden.

Ereignisse zu den Endpunkten SUEs und immunvermittelte SUEs sollten jedoch bis zu 90 Tage nach Therapieende beobachtet werden. Durch eine Zensur zum Zeitpunkt des Therapiestarts einer Monotherapie mit Pembrolizumab können jedoch relevante Anteile an Ereignissen nicht berücksichtigt werden, daher können die vorliegenden Ergebnisse nicht berücksichtigt werden.

Für die Teilmenge der Patientinnen und Patienten der Kontrollarme, die die Therapie vorzeitig abbrechen und auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, präsentiert der pU in Modul 4 C Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zu diesem Therapiewechsel für die interessierenden Teilpopulationen (siehe Abbildung 3, Abbildung 12, Abbildung 13 in Anhang A). Insgesamt betrachtet sind zu frühen Zeitpunkten hohe Anteile an Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm die Therapie gewechselt (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Für die SUEs gibt es einen großen Unterschied in der medianen Beobachtungsdauer zwischen dem Interventionsarm (8,3 Monate) und dem Kontrollarm (6,8 Monate). Allerdings sind für diese Berechnungen die Therapiewechsler auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab ebenfalls zensiert. Für alle anderen Operationalisierungen (schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs, schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie immunvermittelte SUEs) liegen keine entsprechenden Daten vor.

2.6.4.3 Ergebnisse

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

2.6.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Effektschätzung

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

Die Angaben in den Dossiers 4 C und 4 B des pU legen nahe, dass für die Ereigniszeitanalysen zum Gesamtüberleben und zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen die Patientinnen und Patienten aus dem Kontrollarm, die auf eine Monotherapie wechselten, zum entsprechenden Zeitpunkt zensiert wurden. Da anzunehmen ist, dass es sich bei diesen Patientinnen und Patienten nicht um eine zufällige Auswahl bzgl. des Auftretens eines jeweiligen Ereignisses handelt, sind die Ergebnisse potenziell hoch verzerrt. In der Fachliteratur wird nicht empfohlen, in der vorliegenden Situation diesen Ansatz zu verwenden [16].

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$) identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 C des Dossiers Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU stellt als Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben die Methoden Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT) und Two-Stage dar, um den möglichen Einfluss des Therapiewechsels auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab bzw. auf eine anti-PD1/PD-L1-Therapie nach Progression zu untersuchen. Die Behandlung mit

einer Pembrolizumab-Monotherapie ist jedoch in der entsprechenden Therapielinie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ eine zugelassene und adäquate Therapie (siehe Abschnitt 2.3.1.2) und stellen damit keine Abweichung von einer für die Fragestellung denkbaren Behandlungsstrategie dar. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind daher nicht relevant, auch weil es mit der ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes eine verlässliche Analyse mit niedrigem Verzerrungspotenzial gibt. Darüber hinaus sind die Sensitivitätsanalysen nicht ausreichend dokumentiert.

2.6.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen

Die Angaben zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben sind widersprüchlich. Daher sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes erforderlich (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

- Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung: nicht eingeschlossen

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

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war in der Studie KEYNOTE 407 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon, was zuerst eintrat. Die Auswertung erfolgt mit bildgebenden Verfahren gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1). Der Endpunkt ist daher in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant.

Morbidität

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

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie KEYNOTE 407 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des lungenkrebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-LC13 [17] erhoben.

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust,

Diarrhö, Übelkeit / Erbrechen und Verstopfung (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden für die Symptomskalen jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten eine Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Skalen werden separat ausgewertet [17]. Das Item finanzielle Schwierigkeiten wird vom pU als nicht patientenrelevant angesehen und wird daher nicht in seiner Nutzenbewertung dargestellt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

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

Der pU ordnet beide Instrument der Morbidität zu.

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

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

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 407 über die EQ-5D VAS erhoben. Die Erhebung erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher die Patientinnen und Patienten die Frage zu ihrem/seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantworten. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [18].

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

Die Erfassung des Gesundheitszustandes mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Für die Nutzenbewertung liegen jedoch keine verwertbaren Auswertungen vor. Der pU verweist hinsichtlich seiner Wahl der vorgelegten Responderanalysen auf eine Publikation von Pickard aus dem Jahr 2007 [19]. Die Untersuchung von Pickard 2007 ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (eine tiefergehende Diskussion

dazu ist der Nutzenbewertung A18-33 [20] zu entnehmen). Die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Responderanalysen sind ergänzend in Anhang D dargestellt.

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

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in der Studie KEYNOTE 407 ausgewertet als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Ergänzend legt der pU Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Folgetherapie vor, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der 1. onkologischen Folgetherapie vor. Die Patientenrelevanz begründet der pU mit dem Hinauszögern der Notwendigkeit einer antineoplastischen Folgetherapie, was für die Patientinnen und Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstelle. Insbesondere bei Patienten mit Lungenkrebs spiele eine Verzögerung einer Verschlechterung der Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier oft schwerwiegende Folgen mit sich ziehen.

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie zielt primär auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie KEYNOTE 407 direkt erhoben. Tod, welcher ebenfalls in diesen Endpunkt eingeht, wird bereits über den eingeschlossenen Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben den generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Die einzelnen Items werden für die Funktionsskala jeweils auf einer Skala von 1 („überhaupt nicht“) bis 4 („sehr“), die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus von 1 („sehr schlecht“) bis 7 („ausgezeichnet“) bewertet. Zur Auswertung werden die Werte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei dem globalen Gesundheitsstatus ein höherer Gesundheitsstatus und bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion [17]. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Skala zum globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des Instruments der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU legt Auswertungen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung vor. Die hierzu vom pU angeführten Operationalisierungen entspricht der zum Endpunkt Symptomatik.

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

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

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

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

Der pU präsentiert zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs Ereigniszeitanalysen. Unklarheiten in Bezug auf die Zensierung von Therapiewechsel aus dem Kontrollarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) werden in den Abschnitten 2.3.1.2 und 2.6.4.2 adressiert. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zum Endpunkt SUEs sind nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes erforderlich (siehe Abschnitte 2.3.1.2 und 2.6.4.2).

- spezifische UEs: eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

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

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

Immunvermittelte UEs wurden in der Studie KEYNOTE 407 anhand einer prädefinierten Liste von PTs ermittelt. Eine Auflistung dieser PTs liegt in den Studienunterlagen bei. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. In der Studie wurde für die Auswertung immunvermittelter UEs die Version 13 der Liste verwendet. In der vorliegenden Studie KEYNOTE 407 wurden keine neuen indikationsspezifischen immunvermittelten UEs identifiziert.

Der pU präsentiert in Modul 4 C Ereignisraten und -zeitanalysen zu immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) für die relevante Teilpopulation, wobei der pU immunvermittelte UEs als AEOSIs bezeichnet.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu immunvermittelte SUEs sind nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes erforderlich (siehe Abschnitt 2.3.1.2).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Auswertungen des pU zu immunvermittelten UEs und immunvermittelte schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen. Eine Auflistung der am häufigsten in der Studie KEYNOTE 407 aufgetretenen immunvermittelten UEs auf Ebene der SOC befindet sich in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung.

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

Für die relevante Teilpopulation liegen im Dossier Ereignisraten und -zeitanalysen auf Ebene der SOC für alle UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und immunvermittelten UEs vor. Ereigniszeitanalysen auf Ebene der PTs nach MedDRA legt der pU weder für die Einzelstudien noch für die Metaanalyse vor. Es liegen lediglich Informationen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis auf Ebene der PTs vor (ohne entsprechende Effektschätzungen), wenn die zugehörige SOC in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse einen statistisch signifikanten Effekt zwischen den Behandlungsarmen zeigt. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Da keine verwertbaren Auswertungen vorliegen, kann keine Auswahl weiterer spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erfolgen.

2.6.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

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

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in seiner Bewertung eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die in der eingeschlossenen Studie a priori definiert wurden (siehe Dossier Modul 4 C Abschnitt 4.2.5.5). Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)

- Region (EU, Nicht-EU)
- Raucherstatus (aktiv / ehemalig, nie)
- Hirnmetastasen (ja, nein)
- PD-L1-Expression ($< 1\%$, $\geq 1\%$)
- Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel)

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

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

2.6.5.1 Studiendesign und Population

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

Studiendesign

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ legt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Das Studiendesign der eingeschlossenen Studien ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben. Eine ausführliche Beschreibung der Studien befindet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Studienpopulation

Der pU zieht aus den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 jeweils eine Teilpopulation heran. Diese umfassen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$, die gemäß dem Brückenkompator des adjustierten indirekten Vergleichs eine carboplatinbasierte Chemotherapie in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhalten haben. Zudem schließt der pU Patientinnen und Patienten in die Teilpopulation ein, die gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [3]) mit Carboplatin behandelt worden sind. Dafür legt er, wie für die Fragestellung 1, Ergebnisse einer von ihm durchgeführten retrospektiven Befragung von Prüfarzten vor. Es verbleibt eine Unsicherheit, ob damit die Kriterien der AM-RL zum Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig erfüllt sind (für weitere Ausführungen siehe Abschnitte 2.4.1.1 und 2.6.4.1.) Allerdings wird die Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen für die Nutzenbewertung nicht infrage gestellt.

Der pU beschreibt die Studienpopulationen und relevanten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 hinreichend.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Teilpopulationen aus den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da in der Studie KEYNOTE 407 Zentren aus Deutschland beteiligt waren und in der Studie KEYNOTE 042 u. a. Zentren wie Kanada, der Schweiz und der Tschechischen Republik beteiligt waren, die für Deutschland repräsentativ seien.

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

2.6.5.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.2.1.2.2). Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 C (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 mit niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird nicht bewertet, da lediglich Daten zu Nebenwirkungen vorliegen und somit keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Abwägung der positiven und negativen Effekte von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

In den für Fragestellung 2 (indirekter Vergleich) eingeschlossenen Studien (KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042) sollten die Endpunkte SUEs und damit immunvermittelte SUEs in beiden Studien 90 Tage nachbeobachtet werden. Die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sollten in der Studie KEYNOTE 042 90 Tage nachbeobachtet werden. Aufgrund der unklaren Auswertungsmethodik des pU hinsichtlich einer Zensierung von Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab können diese Endpunkte analog zu der bei Fragestellung 1 beschriebenen Problematik nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.6.4.2).

2.6.5.3 Ergebnisse

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

2.6.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

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

Effektschätzung

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

Adjustierter indirekter Vergleich

Der vom pU durchgeführte adjustierte indirekte Vergleich folgt dem methodischen Ansatz von Bucher [21]. Hierbei wird aus dem Effekt zwischen der Interventions- und dem Brückenkomparator und dem Effekt zwischen der Kontrollbehandlung und dem Brückenkomparator der eigentlich interessierende Effekt von Interventions- vs. Kontrollbehandlung berechnet. Insgesamt ist der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des adjustierten indirekten Vergleiches ausreichend präzise formuliert. Die Methodik ist sachgerecht.

Allerdings sind die im Dossier vorgelegten Analysen des indirekten Vergleichs für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Abschnitt 2.4.2).

Untersuchung der zentralen Annahmen zur Durchführung von adjustierten indirekten Vergleichen

Allen adjustierten indirekten Vergleichen und Netzwerk-Metaanalysen liegen 3 zentrale Annahmen zugrunde, die eine Prüfung erfordern. Hierzu zählen die Ähnlichkeitsannahme, Homogenitätsannahme und Konsistenzannahme [22].

- Ähnlichkeitsannahme

Die Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [23]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Der pU beschreibt die Ähnlichkeit der Studien hinreichend ausführlich. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

- Homogenitäts- und Konsistenzannahme

Da für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vorliegen, wird die Umsetzung der Homogenität und Konsistenz nicht weiter kommentiert.

2.6.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

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

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Auswertungen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zu den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben widersprüchlich. Daher sind die vom pU vorgelegten Ergebnisse nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes erforderlich (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Morbidität

Endpunkte zur Morbidität wurden in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben. Eine Auswertung im indirekten Vergleich mit der Studie KEYNOTE 407 ist somit nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben. Eine Auswertung im indirekten Vergleich mit der Studie KEYNOTE 407 ist somit nicht möglich.

Nebenwirkungen

Für die Studie KEYNOTE 042 und KEYNOTE 407 liegen Auswertungen zu UEs vor. Unklarheiten in Bezug auf die Zensierung von Therapiewechsel aus dem Kontrollarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab (Monotherapie) werden in Abschnitt 2.4.1.2 adressiert.

Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und immunvermittelte SUEs in den Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 sowie immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie KEYNOTE 042 können aufgrund der nicht verwertbaren Auswertungen nicht berücksichtigt werden. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnittes erforderlich (siehe Abschnitte 2.6.4.2 und 2.6.5.2).

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

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

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

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

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

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung 1) ordnet der pU die direkt vergleichende Studie KENYOTE 407 der Evidenzstufe Ib zu. Er schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wie auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse auf Endpunktebene als niedrig ein. Nach Einschätzung des pU lässt sich aufgrund der hohen Evidenzgüte und des niedrigen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber einer carboplatinbasierten Chemotherapie ableiten.

Die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ist sachgerecht (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials wird dem pU teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.3.2.2). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte zu den Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UE, als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt zudem eine eingeschränkte Ergebnissicherheit vor (siehe Abschnitt 2.6.4.2). Abhängig vom Verzerrungspotenzial und der Ergebnissicherheit lassen sich für die eingeschlossenen Endpunkte maximal Hinweise bzw. maximal Anhaltspunkte ableiten (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

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

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab (Monotherapie) einen adjustierten indirekten Vergleich basierend auf 2 RCTs heran: die Studie KEYNOTE 407 mit der Intervention und die Studie KEYNOTE 042 mit der Vergleichstherapie.

Der pU ordnet die Studie KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 der Evidenzgüte Ib zu. Er schätzt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wie auch das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse auf Endpunktebene für beide Studien als niedrig ein. Zudem zeigten beide Studien eine für einen adjustierten Vergleich nach Bucher [21] hinreichende Ähnlichkeit in ihren strukturellen Merkmalen.

Zusammenfassend stellt der pU fest, dass ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [21] vorliegt, der jedoch per se eine geringere Aussagesicherheit als direkte Vergleiche aufweist. Nach Einschätzung des pU lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab (Monotherapie) ableiten.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe 2.4.2). Die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise werden daher nicht kommentiert.

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

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

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

In der Gesamtschau leitet der pU für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression < 50 % (Fragestellung 1) basierend auf den direkten Vergleich der Studie KEYNOTE 407 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Der pU gründet seine Einschätzung dabei auf Vorteile von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den Endpunkten Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod, der Symptomskala Dysphagie, der Funktionsskala körperliche Funktion und schwere UEs. Zudem liegen Nachteile von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu immunvermittelte UEs vor, die den behandelnden Ärzten bekannt und gut kontrollierbar seien.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz, Operationalisierung und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.3.2.3 und 2.6.4.3.2). Dies betrifft insbesondere den Endpunkt Gesamtüberleben, für den keine verwertbaren Auswertungen der relevanten Teilpopulation vorliegen. Aufgrund dessen ist keine Abwägung der positiven und negativen Effekte von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

In der Gesamtschau leitet der pU für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC und einer PD-L1-Expression ≥ 50 % (Fragestellung 2) basierend auf den adjustierten indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042

keinen Zusatznutzen ab. Dies begründet der pU damit, dass sich zwar eine vergleichbare Wirksamkeit von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab (Monotherapie) zeige. Jedoch könne nicht ausgeschlossen werden, dass sich ein additiver Effekt der Nebenwirkungen der carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab (Monotherapie) negativ auswirkt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz, Operationalisierung und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.6.4.3.2). Dies betrifft insbesondere den Endpunkt Gesamtüberleben, für die der pU keine verwertbaren Auswertungen der relevanten Teilpopulation vorlegt. Aufgrund dessen ist keine Abwägung der positiven und negativen Effekte von Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (Monotherapie) möglich, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Der pU begründet die Vorlage eines indirekten Vergleichs für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 2) mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien mit Pembrolizumab + carboplatinbasierter Chemotherapie gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab (Monotherapie).

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

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

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

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

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [6]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem metastasierenden NSCLC zur Erstlinienbehandlung als nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage [24].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation der Erwachsenen mit metastasierendem plattenepitheliale NSCLC in

- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und
- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %.

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangsbasis für seine Berechnung setzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2019 an. Dafür zieht der pU eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut heran, die Angaben zur Inzidenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2010 bis 2014 beinhaltet [25]. Unter der Annahme konstanter Inzidenzraten bei Männern und einem linearen Anstieg der Inzidenzraten bei Frauen und unter Verwendung der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante

G1-L1-W1) [26] schätzt der pU 56 979 inzidente Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom für das Jahr 2019.

Die Eingrenzung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgt in mehreren Schritten. Für die Schritte 1 bis 5 orientiert sich der pU an in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [27] beschriebenen Vorgehen:

1) Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC stützt sich der pU auf 2 Registeranalysen. Aus den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [28] und den Angaben des Tumorregisters München (TRM) [29,30] leitet er einen Anteil von 81,5 % ab. Laut pU ergeben sich 46 438 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

2) Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV nach UICC setzt der pU einen Anteilswert von 48,1 % an. Dieser basiert laut pU auf Angaben des TRM [29], der ADT / KoQK [28] und auf einer Kohortenstudie von Boch et al. aus dem Jahr 2013[31]. Der pU berechnet auf diese Weise 22 352 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC.

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

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC, die eine Erstlinientherapie erhalten, verweist der pU auf die Tragenden Gründen zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [27]. Diesen entnimmt der pU eine Spanne von 76,9 % bis 78,5 %. Der pU überträgt diese Anteilswerte auf die in Schritt 2 ermittelte Patientenzahl und berechnet somit 17 189 bis 17 546 Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC, bei denen eine Erstlinienbehandlung durchgeführt wird.

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

Im nächsten Schritt ermittelt der pU jeweils die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)- bzw. anaplastischer Lymphomkinase (ALK)- positiver Tumormutation und zieht diese im Anschluss von der in Schritt 3 ermittelten Patientenzahl ab.

Auf Basis der Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [27] bestimmt der pU zunächst einen Anteilswert von 4,9 % EGFR-positiven Tumormutationen und überträgt diesen auf die Patientenzahlen aus Schritt 3. Auf diese Weise ermittelt der pU 842 bis 860 EGFR-positive Patientinnen und Patienten.

Der pU setzt für den Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver Tumormutation eine Spanne von 2 % bis 3,9 % an. Als Quelle verweist er ebenfalls auf die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Pembrolizumab aus dem Jahr 2017 [27]. Auf diese Weise berechnet er 351 bzw. 670 ALK-positive Patientinnen und Patienten.

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

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

Zur Aufteilung der Patientinnen und Patienten anhand der PD-L1-Expression in Patienten mit $PD-L1 \geq 50\%$ und $< 50\%$ verweist der pU auf die Zulassungsstudie zu Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie (KEYNOTE 024) [32]. Aus dieser leitet der pU einen Anteilswert von 28,9 % für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren von $\geq 50\%$ bzw. 71,1 % für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$ ab.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 4 ergeben sich somit

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

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

6) Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie

Der pU gibt mit Verweis auf 3 Quellen [33-35] für den Anteil des plattenepithelialen NSCLC im metastasierenden Stadium sowohl einen Anteilswert von 18,9 % als auch eine Spanne von 16,0 % bis 21,4 % an. Für die weitere Berechnung zieht der pU jedoch lediglich den Anteilswert in Höhe von 18,9 % heran.

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

- 857 bis 893 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- 2109 bis 2197 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$

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

7) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU setzt einen GKV-Anteil von 85,9 % [36-38] für Erwachsene an. Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 6 ergeben sich laut pU

- 736 bis 767 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und
- 1811 bis 1887 erwachsene Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von $< 50\%$

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

Insgesamt befinden sich laut pU demnach 2547 bis 2654 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zur Ausgangsbasis

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

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

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

Zu den Schritten 1) und 2)

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

Zu Schritt 3)

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

Zu Schritt 4)

Der pU reduziert die Anzahl der Patientinnen und Patienten um diejenigen, die eine EGFR- oder ALK-positive Tumormutation aufweisen. Dies ist nicht nachvollziehbar, da für die Behandlung mit Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [6] keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen vorgesehen ist.

Zu Schritt 5)

Für die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach PD-L1-Expression zieht der pU Angaben aus einer von ihm durchgeführten Zulassungsstudie zu Pembrolizumab als Monotherapie heran [32]. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen.

Zu Schritt 6)

Die vom pU angesetzten Anteilswerte sind nicht auf die vorherigen Rechenschritte übertragbar, da sie sich in ihrer Grundgesamtheit unterscheiden. Der pU überträgt den Anteil nicht plattenepithelialer Karzinome bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem bzw. metastasierendem NSCLC auf Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in der Erstlinie. Der pU nimmt daher für die Übertragung des Anteils plattenepithelialer Karzinome implizit an, dass der Anteil für eine plattenepitheliale Tumorphistologie und die Anteile ALK- bzw. EGFR-positiver Tumormutationen unabhängig voneinander sind. Dies trifft für diese beiden Merkmale, wie der pU u. a. in Modul 3 C (Abschnitt 3.2.1) selbst beschreibt, nicht zu, da EGFR- und ALK-positive Tumormutationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten [39]. Dieser Schritt führt daher zu weiterer Unsicherheit bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU erklärt, dass aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen für möglich gehalten wird. Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Ausgangsbasis und der nicht nachvollziehbaren Reduktion in Schritt 4 ist jedoch tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und bei denen es erst im Betrachtungsjahr zu einer Metastasierung kommt, vernachlässigt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Der G-BA hat zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 %:
 - Pembrolizumab als Monotherapie
- Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %:
 - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung der jeweiligen Zulassung oder
 - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder
 - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [4-6,8,40-43].

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

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

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

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [4-6,8,40-43].

Der Verbrauch der Wirkstoffe, mit Ausnahme von Pembrolizumab bzw. Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel, richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [44].

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

Den Verbrauch für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel berechnet der pU mithilfe der Formel von Calvert. In der Fachinformation [4] wird eine Dosierung empfohlen, die einer Fläche unter der Kurve von 6 mg * min/ml entspricht. Der pU ermittelt eine glomeruläre Filtrationsrate von 127,2 ml/min für Männer und 102 ml/min für Frauen und berechnet anhand dieser einen durchschnittlichen Verbrauch von 837,6 mg pro Patientin bzw. Patient je Behandlungstag.

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

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Für Vinorelbin ist ein Präparat mit wirtschaftlicheren Packungsgrößen verfügbar.

Bei den Kosten der Kombinationstherapien mit Carboplatin setzt der pU für Carboplatin das Präparat eines Herstellers an, der gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3] keine Anerkennung zum bestimmungsgemäßen Gebrauch abgegeben hat und das Präparat somit in diesem Fall nicht verordnungsfähig ist. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlichsten verordnungsfähigen Präparats ergeben sich nach eigenen Berechnungen jedoch nur geringfügige Abweichungen.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bei den Kombinationstherapien mit Cisplatin können für die Prä- und Posthydratation auch höhere Kosten entstehen, da gemäß Fachinformation [42] auch ein höherer Verbrauch an Natriumchloridlösung anfallen kann.

Für Docetaxel berücksichtigt der pU Kosten für eine Begleitmedikation bestehend aus einem Kortikosteroid. Laut Fachinformation [40] handelt es sich bei dieser Begleitmedikation um eine nicht zwingend notwendige Leistung.

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

Für die Kombinationstherapien mit Carboplatin (außer in Kombination mit Docetaxel und Paclitaxel) können am jeweils 1. Behandlungstag pro Zyklus gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab [45] höhere Kosten für die Infusionstherapie bzw. für die praxisklinische Betreuung anfallen, wenn die Gesamtdauer der Infusion 60 Minuten bzw. 4 Stunden überschreitet.

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

Der pU berücksichtigt für alle Wirkstoffe einen Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen in Höhe von 85 € gemäß den Angaben eines Gutachtens der 2HM & Associates GmbH [46]. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar. Es ist stattdessen ein Zuschlag in Höhe von 71 € für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. 81 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen für die weiteren Wirkstoffe gemäß Anlage 3 zur Hilfstaxe [47] zu berücksichtigen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 29 in Abschnitt 4.4.

Der pU ermittelt für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 137 902,30 € und für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 159 153,49 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen.

Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel. Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten, da mit einer wirtschaftlicheren Packungskombination ein geringerer Verwurf möglich ist. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.

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

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

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

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

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

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

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU macht Angaben zu Kontraindikationen, die den Fachinformationen von Pembrolizumab und den Kombinationspartnern [4-6,8] zu entnehmen sind sowie zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen.

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

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

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

Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel. Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar. Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 27 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 27: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression < 50 %	Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel ; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL [3]) <i>oder</i> Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^b mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur definitiven Lokaltherapie. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche			

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

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

Tabelle 28: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$	736–767	Die vom pU angegebene Spanne zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheit behaftet. Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Ausgangsbasis ist jedoch tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen, da Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und bei denen es erst im Betrachtungsjahr zu einer Metastasierung kommt, vernachlässigt werden.
	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen mit PD-L1-Expression von $< 50\%$	1811–1887	

a: Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen	137 902,30–159 153,49	Die Arzneimittelkosten für Pembrolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel sind in der Größenordnung plausibel. Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.
Pembrolizumab	Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 %	105 307,35	Für Paclitaxel überschätzt der pU die Arzneimittelkosten. Für Vinorelbin stellen die Angaben des pU für die Obergrenze der Arzneimittelkosten eine Überschätzung dar.
Cisplatin +	Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 %		Die übrigen Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Zubereitungen zu hohe Kosten an.
Docetaxel		28 570,03	
Gemcitabin		15 749,65–16 290,08	
Paclitaxel		28 992,31	
Vinorelbin		14 276,33–15 535,79	
Carboplatin +			
Docetaxel		31 917,33	
Gemcitabin		18 913,01	
Paclitaxel		32 699,84	
Vinorelbin		17 165,14–18 424,60	
nab-Paclitaxel	53 951,03		
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen

Fachinformation und sind in Abschnitt 3.4 des vorliegenden Nutzendossiers zu den Anwendungsgebieten B und C ausführlich zusammengefasst.

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

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

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

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

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

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

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

Die Patienten müssen insbesondere auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab

auftreten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

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

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

Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

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

- Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- Infusionsbedingte Reaktionen*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen

im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

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

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimittel in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 26.03.2019 [Zugriff: 13.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-524/AM-RL-VI-Off-label-2019-03-26.pdf>.
4. Celgene. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension: Fachinformation [online]. 07.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
6. MSD. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. MSD. Keytruda 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2019 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 11.2016 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 10.05.2017 [Zugriff: 18.05.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 509). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-06_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol 2012; 30(17): 2055-2062.

12. Merck Sharp & Dohme. A study of carboplatin-paclitaxel/nab-paclitaxel chemotherapy with or without pembrolizumab (MK-3475) in adults with first line metastatic squamous non-small cell lung cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407): China extension study; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 14.03.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875092>.
13. Merck Sharp & Dohme. Study of pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for participants with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positive advanced or metastatic non-small cell lung cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042): China extension study; study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.02.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850444>.
14. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75.
15. Boehringer Ingelheim Pharma. Afatinib (Giotrif): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.04.2016 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/230/#tab/dossier>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
17. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual (3rd edition). Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.
18. EuroQol Research Foundation. EQ-5D instruments: about EQ-5D [online]. 28.04.2017 [Zugriff: 23.05.2019]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
21. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

22. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices; part 2. Value Health 2011; 14(4): 429-437.
23. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 21.09.2015]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
24. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Semin Respir Crit Care Med 2011; 32(1): 44-51.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Lunge: Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben [online]. 29.11.2017 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
26. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 03.08.2017 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
28. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland (2002–2011) [online]. 21.02.2014 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
29. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzelliges BC; Survival [online]. 09.08.2018 [Zugriff: 18.01.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
30. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzelliges BC; Survival [online]. 09.08.2018 [Zugriff: 18.01.2019]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.

31. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3(4): e002560.
32. Merck Sharp & Dohme. A randomized open-label phase III trial of pembrolizumab versus platinum based chemotherapy in first-line subjects with PD-L1 strong metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): study KEYNOTE 024 (P024V01MK3475); clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
33. Clinical research platform into molecular testing, treatment outcome of non-small cell lung carcinoma patients: interim analysis. 2018.
34. De Castro J, Tagliaferri P, De Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PivOTAL study. *Eur J Cancer Care* 2017; 26(6).
35. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, Von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
36. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2018 [online]. 07.01.2019 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf.
37. Statistisches Bundesamt. 13th coordinated population projection for Germany: age structure 2018 [online]. [Zugriff: 25.01.2019]. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g>.
38. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand 30. Juni 2018 [online]. [Zugriff: 15.01.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
39. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014; 77(2): 49-54.
40. Fresenius Kabi. Docetaxel Kabi 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 07.2018.
41. Fresenius Kabi. Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 10.2018.
42. Hexal. Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation. 12.2015.

43. Medac. Navirel 10 mg/ml Konzentrat: Fachinformation [online]. 08.2017 [Zugriff: 17.04.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 15.01.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.
45. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_1._Quartal_2019.pdf.
46. 2HM Associates. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise: ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie [online]. 2018 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Publikationen/Studien/ermittlung-der-erforderlichkeit-und-des-ausmasses-von-aenderungen-der-in-der-arzneimittelpreisverordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=12.
47. GKV-Spitzenverband. Anlage 3; Preisbildung für parenterale Lösungen; Stand: 1. Januar 2015 [online]. 01.01.2015 [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

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

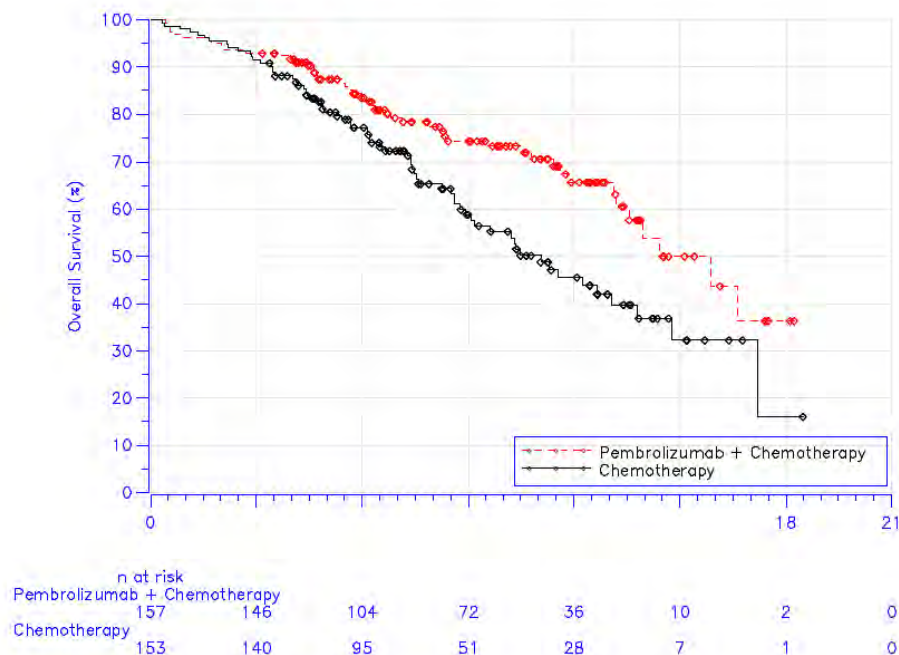


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben; Therapiewechsler, die aus dem Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten wurden zensiert; Studie KEYNOTE 407

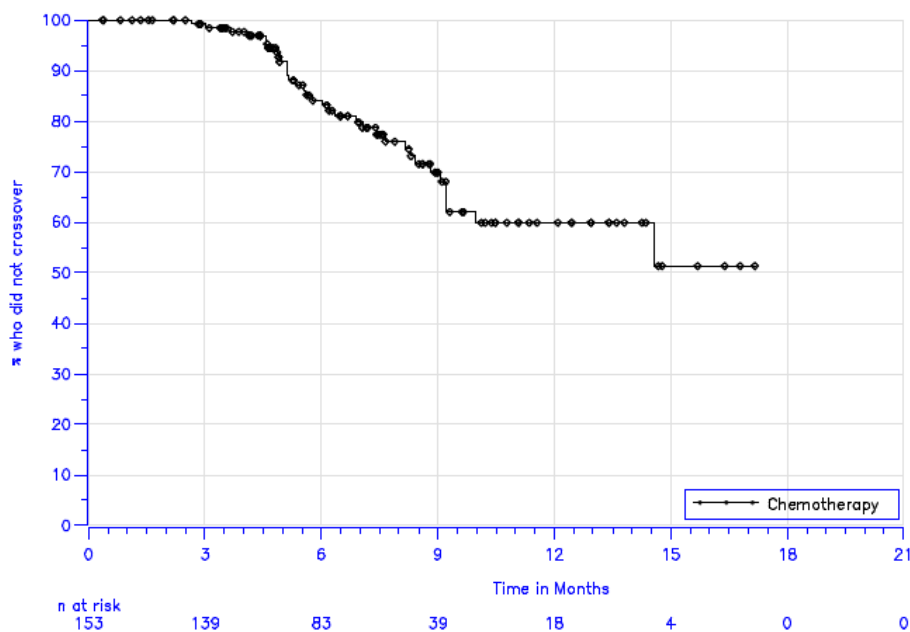


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407 (Fragestellung 1)

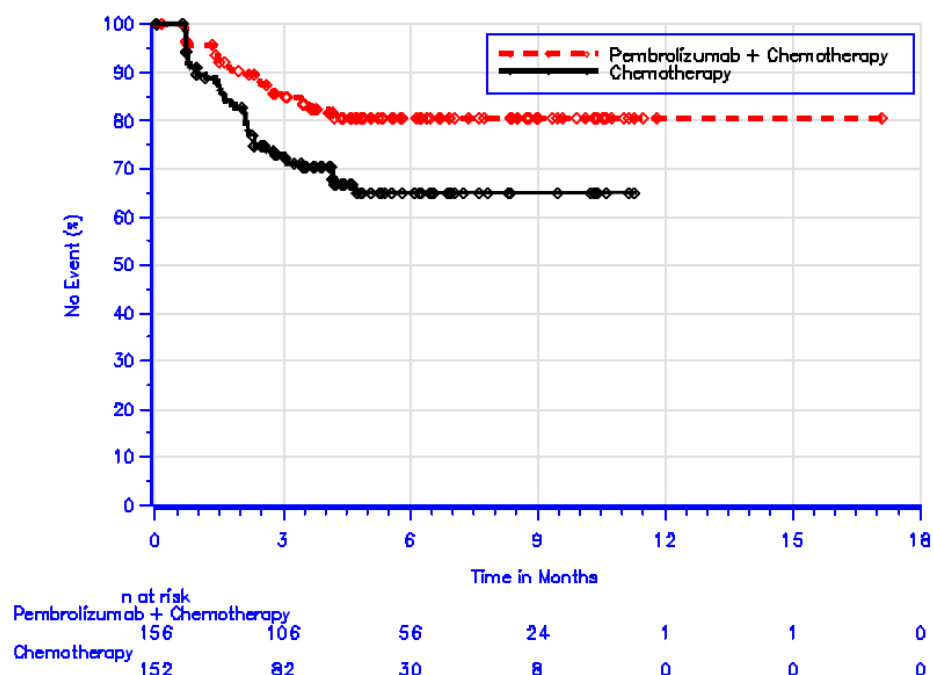


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dysphagie (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

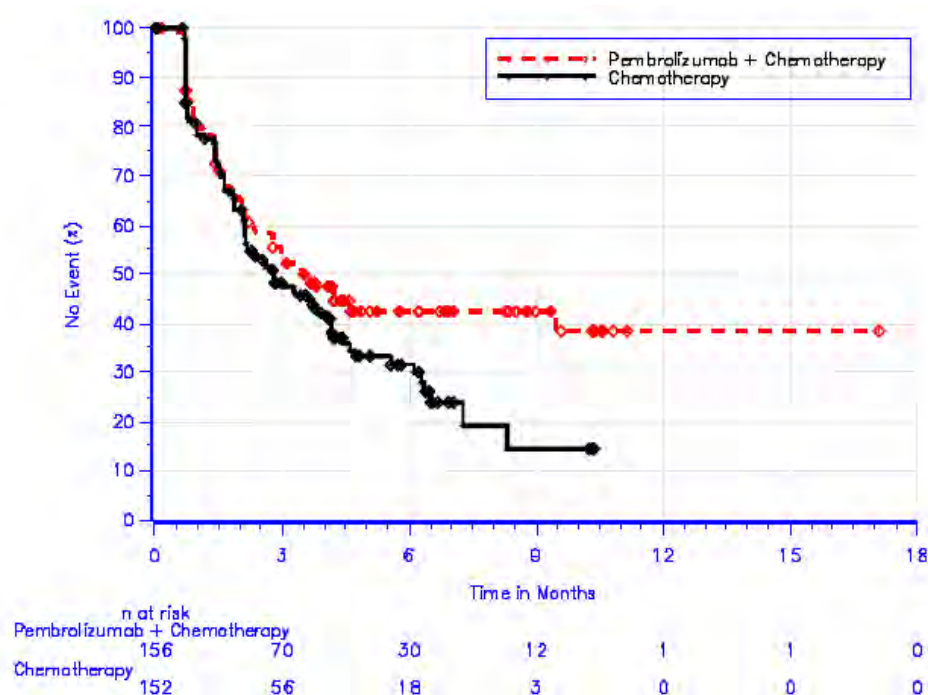


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

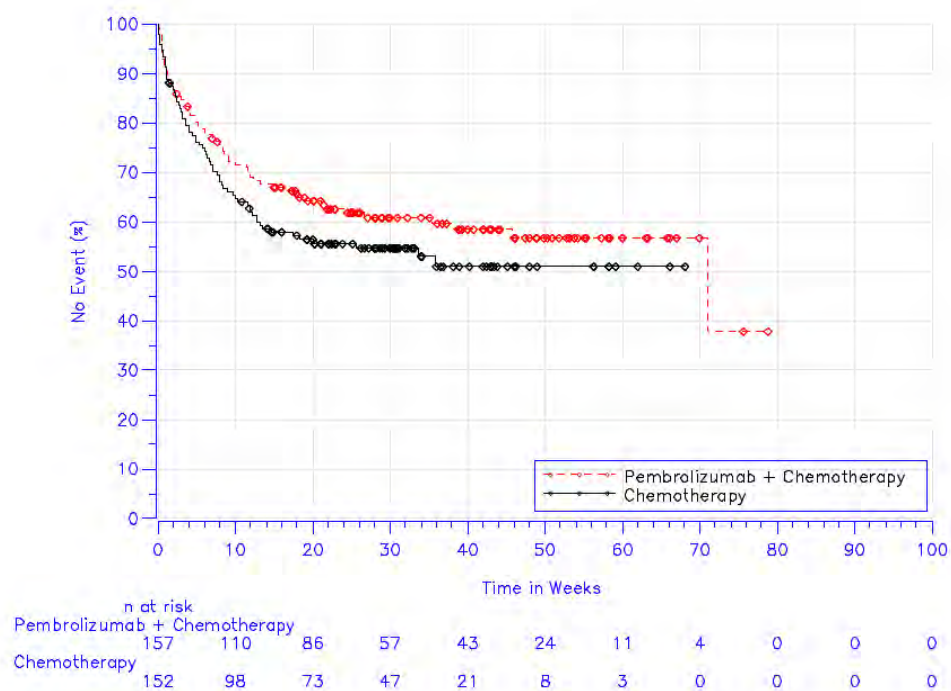
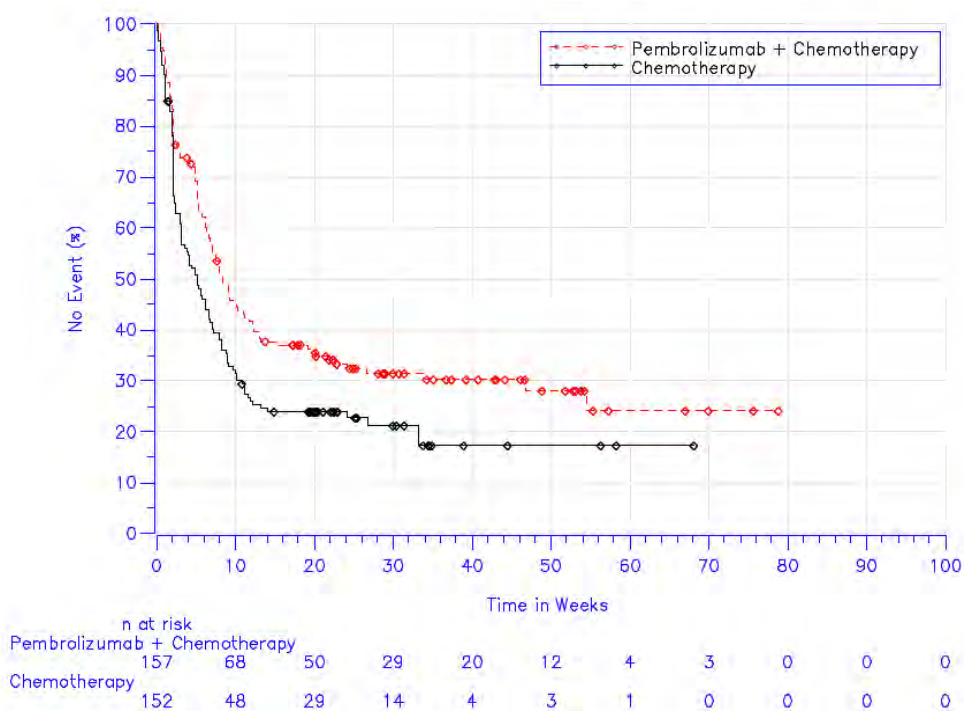


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt SUEs

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

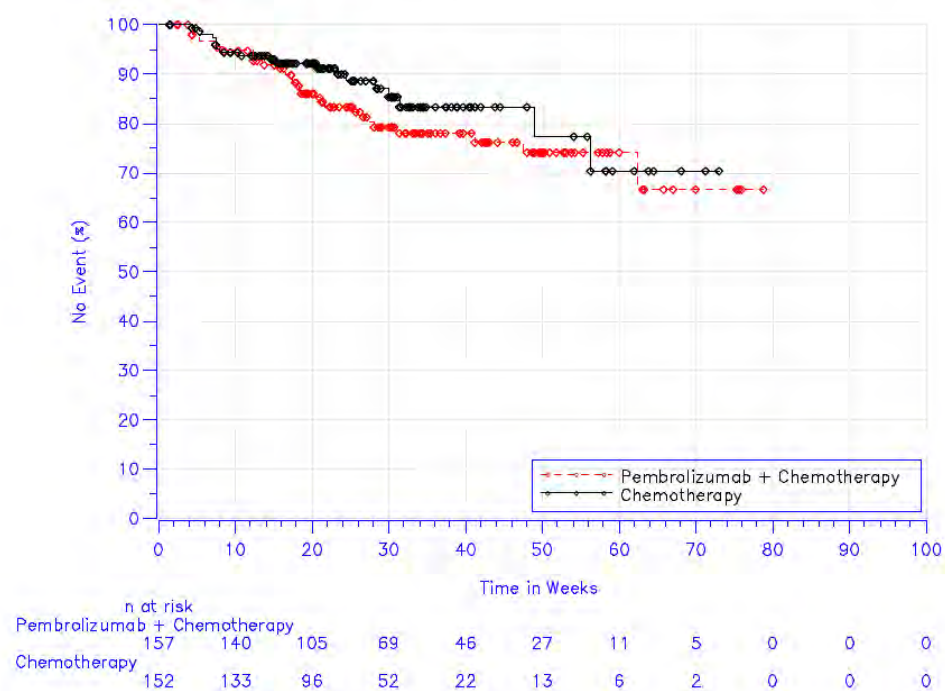


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt Abbruch wegen UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

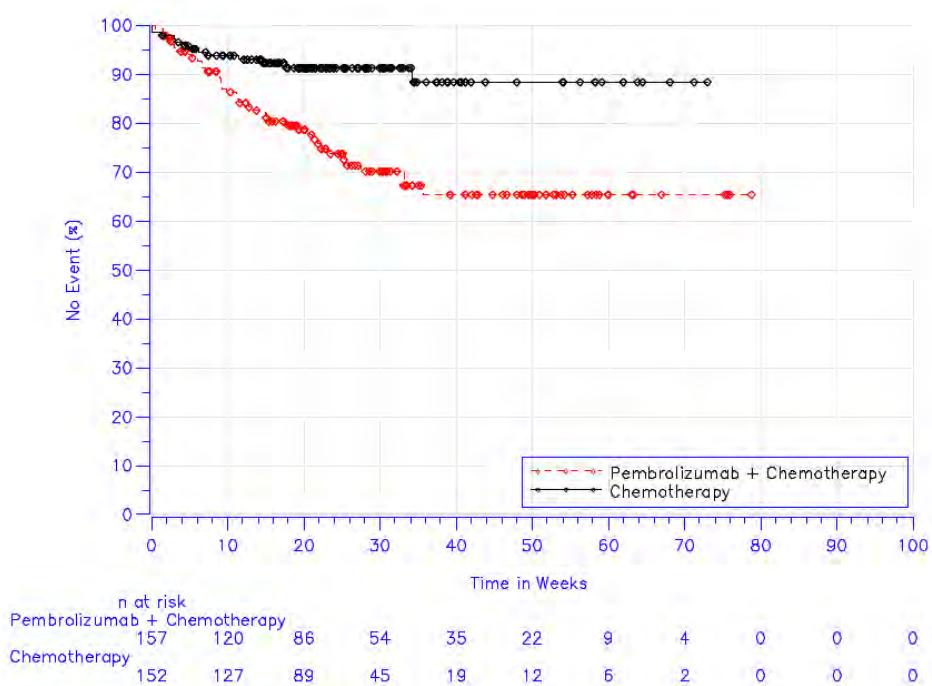


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte UEs

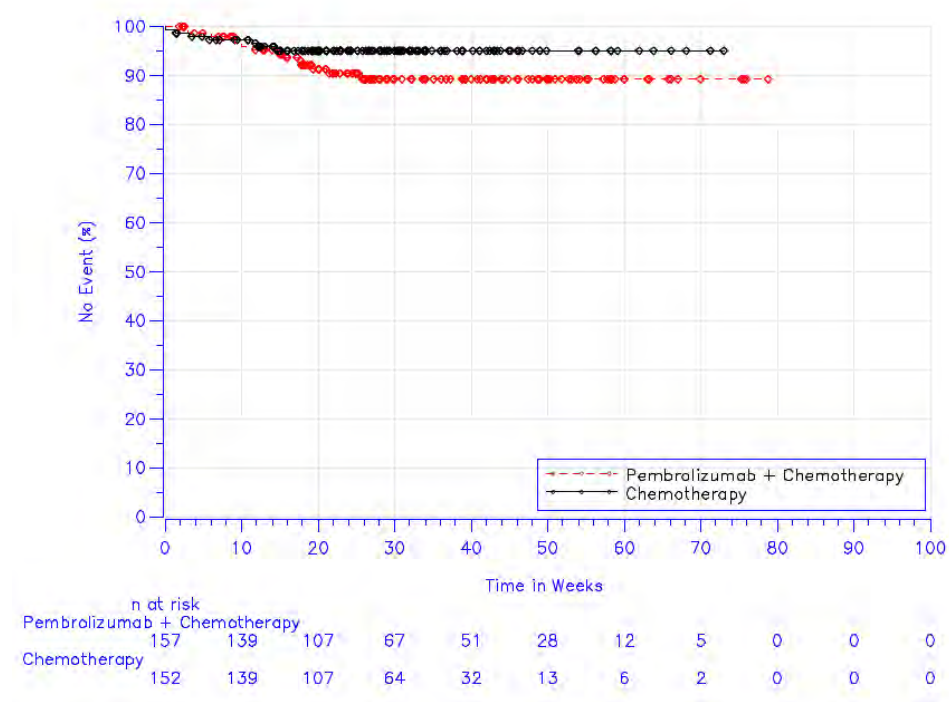


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte SUEs

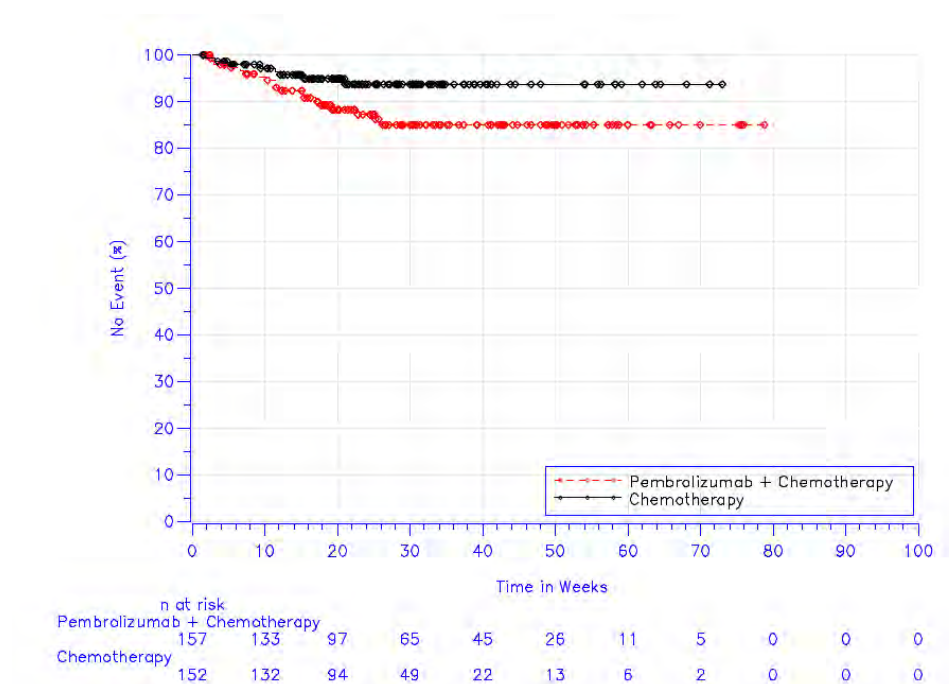


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zu Nebenwirkungen, Endpunkt immunvermittelte schwere UEs

A.2 – Fragestellung 2 – Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 %

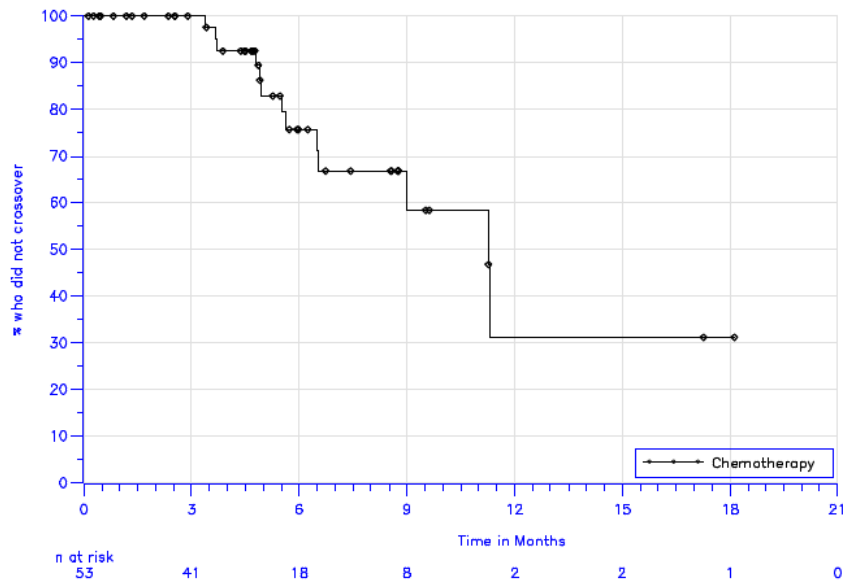


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 407 (Fragestellung 2)

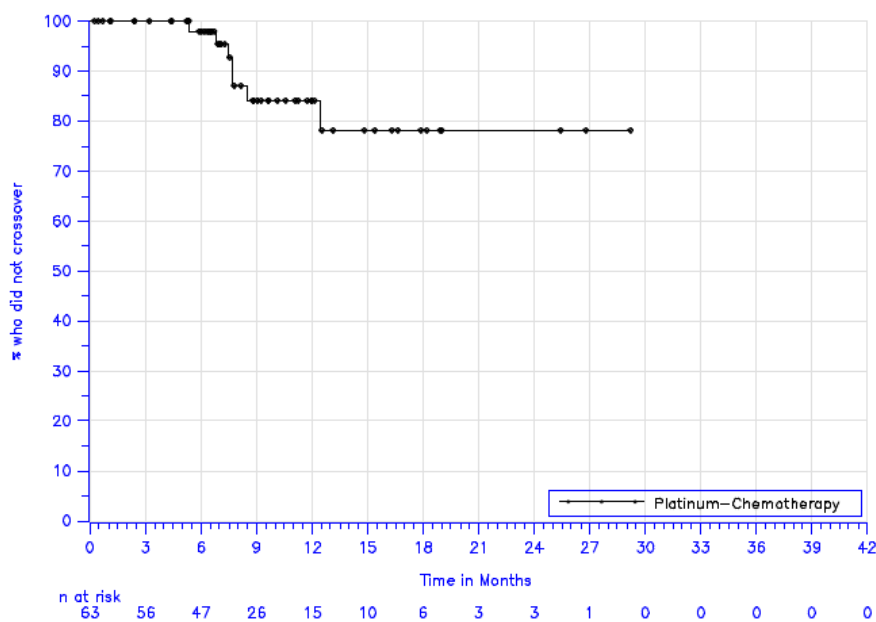


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Therapiewechsel aus dem Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab in der Studie KEYNOTE 042 (Fragestellung 2)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1)

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

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

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

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

Tabelle 30: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

KEYNOTE 407 SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 157	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 152
Gesamtrate UEs	153 (97,5)	151 (99,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	119 (75,8)	113 (74,3)
Herzerkrankungen	13 (8,3)	13 (8,6)
Endokrine Erkrankungen	24 (15,3)	4 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	103 (65,6)	98 (64,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (56,7)	100 (65,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	66 (42,0)	63 (41,4)
Untersuchungen	55 (35,0)	62 (40,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	65 (41,4)	79 (52,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69 (43,9)	64 (42,1)
Erkrankungen des Nervensystems	89 (56,7)	87 (57,2)
Psychiatrische Erkrankungen	24 (15,3)	28 (18,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (7,6)	18 (11,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	80 (51,0)	81 (53,3)
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	102 (65,0)	77 (50,7)
Gefäßerkrankungen	23 (14,6)	22 (14,5)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		
b: MedDRA-Version 20.1, SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 31: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

KEYNOTE 407 SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 157	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 152
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)	107 (68,2)	118 (77,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (41,4)	78 (51,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (8,3)	17 (11,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (7,6)	18 (11,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (14,0)	25 (16,4)
Untersuchungen	16 (10,2)	30 (19,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (11,5)	15 (9,9)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (3,8)	12 (7,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	21 (13,4)	21 (13,8)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: MedDRA-Version 20.1, Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 32: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

KEYNOTE 407 SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 157	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 152
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	31 (19,7)	19 (12,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (1,3)	5 (3,3)
Herzerkrankungen	2 (1,3)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,9)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,6)	3 (2,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,5)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (3,2)	2 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,6)	1 (0,7)
Untersuchungen	1 (0,6)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,5)	2 (1,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,6)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,6)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums	7 (4,5)	2 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	2 (1,3)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,6)	0 (0,0)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel		
b: MedDRA-Version 20.1, SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 33: Häufige immunvermittelte UEs– RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

KEYNOTE 407 SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 157	Carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 152
Gesamtrate immunvermittelte UEs	41 (26,1)	13 (8,6)
Endokrine Erkrankungen	24 (15,3)	4 (2,6)
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: MedDRA-Version 20.1, Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien

Tabelle 34: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^b vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^b (Studie 407, gesamte Studienpopulation – ohne Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel zu Pembrolizumab als Monotherapie gemäß Protokoll)

Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 278	carboplatinbasierte Chemotherapie ^a N = 281
Gesamtrate	44 (15,8)	43 (15,3)
Docetaxel	18 (6,5)	6 (2,1)
Gemcitabin	21 (7,6)	14 (5,0)

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

Tabelle 35: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a ($\geq 5\%$) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b vs. platinbasierte Chemotherapie^b (Studie KEYNOTE 042, gesamte Studienpopulation)

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

a: Aus den Studienunterlagen geht nicht eindeutig hervor, ob es sich bei den dargestellten Angaben, um Folgetherapien oder Begleitbehandlungen handelt.
b: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
c: in der gesamten Studienpopulation bestehend aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

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

Tabelle 36: Ergebnisse (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		carboplatinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert ^b
KEYNOTE 407					
Morbidität^c					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d					
≥ 10 Punkte	156	3,4 [2,3; 6,5] 83 (53,2)	152	3,7 [2,3; 4,2] 84 (55,3)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,386
≥ 7Punkte	156	3,0 [2,1; 4,2] 87 (55,8)	152	2,3 [1,9; 3,5] 94 (61,8)	0,81 [0,60; 1,09]; 0,157
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Expression (< 1 % vs. ≥ 1 %), Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel) und Region (Ostasien vs. Nichtostasien); 2-seitiger asymptotischer p-Wert c: Ergebnisse für alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die zu mindestens 1 patientenberichteten Endpunkt eine Auswertung vorlag d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 10 bzw. ≥ 7 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

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

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?