



IQWiG-Berichte – Nr. 804

**Pembrolizumab
(nicht plattenepitheliales
NSCLC, Kombinations-
chemotherapie) –**

Addendum zum Auftrag A19-30

Addendum

Auftrag: A19-61
Version: 1.0
Stand: 20.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-61

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Ulrike Seay
- Lars Beckmann
- Petra Kohlepp
- Beate Wieseler

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung 1: PD-L1-Expression < 50 %	2
2.1.1 Ergebnisse.....	2
2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
2.2 Fragestellung 2: PD-L1-Expression ≥ 50 %	8
2.2.1 Ergebnisse.....	9
2.2.1.1 Ergebnisse auf Basis der relevanten Teilpopulation.....	9
2.2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	14
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	21
2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	23
2.3 Zusammenfassung.....	23
3 Literatur	25
Anhang A – Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben.....	26
A.1 Fragestellung 1 (PD-L1-Expression < 50 %)	26
A.2 Fragestellung 2 (PD-L1-Expression ≥ 50 %)	27
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2).....	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	3
Tabelle 2: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	5
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	7
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a im Vergleich zu platinbasierte Chemotherapie ^a	7
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	10
Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	16
Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab	22
Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a im Vergleich zu Pembrolizumab	23
Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	24
Tabelle 10: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G ^a)...	30
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G ^a)	31
Tabelle 12: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G ^a)	32
Tabelle 13: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189 ^b)	33
Tabelle 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189 ^b)	34
Tabelle 15: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189 ^b)	35
Tabelle 16: Häufige immunvermittelte UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 189 ^b)	36
Tabelle 17: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 024 ^b)	37

Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 024 ^b).....	38
Tabelle 19: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 024 ^b)	39
Tabelle 20: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 042 ^b).....	40
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 042 ^b).....	41
Tabelle 22: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie ^a (Studie 042 ^b)	42

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab-Monotherapie	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 189	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 021G	26
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 189	27
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 021G	27
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 024	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 042	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklassen
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 05.08.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-30 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier zu Pembrolizumab macht der pharmazeutische Unternehmer (pU) in den Modulen 4 B [2] und 4 C [3] widersprüchliche Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben. In Modul 4 C [3] zum plattenepithelialen NSCLC gibt er für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Eine solche Analyse wäre nicht sinnvoll zu interpretieren. Diese Angaben macht er in Modul 4 B [2] zum nicht plattenepithelialen NSCLC nicht, beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Wegen dieser widersprüchlichen Angaben waren die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Dossierbewertung nicht verwertbar.

Mit seiner Stellungnahme [4] hat der pU klargestellt, dass es sich bei der Angabe in Modul 4 C um einen redaktionelles Versehen handelte. Bei den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben handele es sich sowohl bei plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch beim nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) um Intention-to-treat(ITT)-Analysen mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben in dem Dossier des pU beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In der Dossierbewertung A19-30 [1] sollte der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positive Tumormutationen bewertet werden. Dabei ergaben sich 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: Nutzenbewertung bei Erwachsenen mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression $< 50\%$ im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie
- Fragestellung 2: Nutzenbewertung bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ im Vergleich zu einer Pembrolizumab Monotherapie

Für Fragestellung 1 legte der pU in seinem Dossier für einen direkten Vergleich 2 RCTs und für Fragestellung 2 einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [5] mit insgesamt 4 RCTs vor. Für beide Fragestellungen sind die vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung relevant. In der Dossierbewertung A19-30 war jedoch für beide Fragestellungen wegen der unklaren Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben eine vollständige Nutzenbewertung mit anschließender Abwägung von positiven und negativen Effekten nicht möglich. Eine detaillierte Begründung findet sich in der Dossierbewertung A19-30 [1].

Mit seiner Stellungnahme [4] hat der pU klargestellt, dass es sich bei den zum Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegten Auswertungen um adäquate ITT-Analysen handelt. Somit ist die vollständige Bewertung der vom pU vorgelegten Auswertungen möglich.

In Abschnitt 2.1 erfolgt die Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben für Fragestellung 1 (die Bewertung der weiteren Endpunkte der vorgelegten RCTs wurde bereits in der Dossierbewertung vorgenommen [1]). Abschnitt 2.2 enthält die Bewertung des indirekten Vergleichs für Fragestellung 2.

2.1 Fragestellung 1: PD-L1-Expression $< 50\%$

Für Fragestellung 1 legt der pU in seinem Dossier die beiden RCTs KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 vor. Eine ausführliche Beschreibung der Charakteristika der beiden Studien, des Verzerrungspotenzials sowie die Darstellung der Ergebnisse für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben findet sich in der Dossierbewertung A19-30 [1]. In dem folgenden Abschnitt 2.1.1 werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

2.1.1 Ergebnisse

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in Anhang A.1. Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben liegen im Dossier des pU nicht vor.

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
021G ^b	20	n. e. [11,1; n. b.] 6 (30,0)	20	14,9 [7,2; n. b.] 12 (60,0)	0,41 [0,15; 1,09]; 0,073 ^c
189 ^d	162	n. e. [14,4; n. b.] 54 (33,3)	88	12,1 [8,6; n. b.] 46 (52,3)	0,58 [0,39; 0,86]; 0,008 ^e
Gesamt					0,55 [0,38; 0,77]; 0,001 ^f
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed					
b: Datenschnitt: 31.05.2017					
c: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
d: Datenschnitt: 08.11.2017					
e: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
f: HR und KI: auf Basis eines gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus als Kovariate, zusätzlich stratifiziert nach Studie; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Somit können auf Basis der Metaanalyse der beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 maximal Belege z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Es liegt

jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU insoweit überein, als dass dieser ebenfalls einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Allerdings lässt er die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht außer Acht.

Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 2 zeigt die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Tabelle 2: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
021G ^c						
Männer	11	n. e. [1,8; n. b.] 5 (45,5)	6	10,6 [2,0; n. b.] 5 (83,3)	0,48 [0,14; 1,66] ^d	0,244
Frauen	9	n. e. [6,5; n. b.] 1 (11,1)	14	20,9 [3,3; n. b.] 7 (50,0)	0,17 [0,02; 1,40] ^d	0,100
189 ^e						
Männer	103	n. e. [12,6; n. b.] 39 (37,9)	49	12,9 [8,1; n. b.] 23 (46,9)	0,78 [0,46; 1,32] ^f	0,354
Frauen	59	n. e. 15 (25,4)	39	10,6 [7,2; n. b.] 23 (59,0)	0,37 [0,19; 0,74] ^f	0,005
Gesamt					Interaktion:	0,035 ^g
Männer					0,73 [0,45; 1,18] ^h	0,200
Frauen					0,31 [0,17; 0,59] ^h	< 0,001
<p>a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test) c: Datenschnitt: 31.05.2017 d: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate e: Datenschnitt: 08.11.2017 f: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus g: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität h: auf Basis eines gemeinsamen Datenpools der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung, PD-L1-Status, Platin-Chemotherapie und Raucherstatus als Kovariate, zusätzlich stratifiziert nach Studie HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt basierend auf der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Frauen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie.

Der pU stellt die Ergebnisse für die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in seinem Dossier dar, zieht sie aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Weitere Subgruppenergebnisse

In der Dossierbewertung A19-30 sind weitere Subgruppenergebnisse dargestellt [1]. Dies sind Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter, Raucherstatus und PD-L1-Expression. Sie betreffen die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen (Arm / Schulter) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3). Bis auf den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen die Ergebnisse jeweils nur für die Studie KEYNOTE 189 vor. In der Gesamtschau sind die in der Dossierbewertung A19-30 dargestellten Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretierbar und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

2.1.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6]. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der weiteren Endpunkte der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 liegen in der Dossierbewertung vor [1].

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

Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.1.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene für den Endpunkte Gesamtüberleben eingeschätzt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. platinbasierte Chemotherapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	Median: n. e. vs. 10,6–12,9 HR: 0,73 [0,45; 1,18] p = 0,200	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	Median: n. e. vs. 10,6–20,9 HR: 0,31 [0,17; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<p>a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; vs.: versus</p>		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate der Dossierbewertung [[1]] und des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a im Vergleich zu platinbasierte Chemotherapie^a

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen) Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	–
<p>a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau zeigen sich für Frauen 2 positive Effekte, davon einer mit dem Ausmaß erheblich. Für Männer zeigt sich 1 positiver Effekt mit dem Ausmaß gering. Diesen positiven Effekten stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit metastasierendem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, mit dem Ausmaß erheblich.

Für Männer mit metastasierendem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin, jeweils in Kombination mit Pemetrexed, mit dem Ausmaß gering.

2.2 Fragestellung 2: PD-L1-Expression \geq 50 %

Für Fragestellung 2 legt der pU in seinem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [5] vor. Der Studienpool umfasst für die Intervention die RCTs KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 und für die Vergleichstherapie die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. In Abbildung 1 ist der indirekte Vergleich schematisch dargestellt.

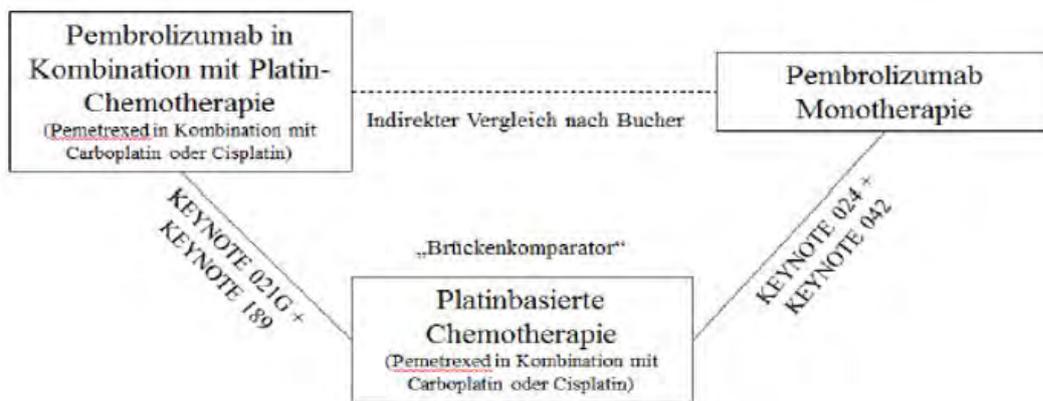


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab-Monotherapie

Eine ausführliche Beschreibung der Charakteristika der 4 Studien sowie des Verzerrungspotenzials für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben findet sich in der Dossierbewertung A19-30 [1]. In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt.

2.2.1 Ergebnisse

2.2.1.1 Ergebnisse auf Basis der relevanten Teilpopulation

Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte liegen in dem Dossier des pU verwertbare Auswertungen für den adjustierten indirekten Vergleich vor. Beispielsweise fehlen verwertbare Auswertungen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität völlig. In der Kategorie Nebenwirkungen ist die Auswahl spezifischer UEs nicht möglich (für eine genauere Erläuterung siehe Dossierbewertung A19-30 [1]).

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepithelialen NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ im Vergleich zu Pembrolizumab zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben finden sich in Anhang A.2.

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) legt der pU für die relevanten Teilpopulationen zu allen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE und immunvermittelten UEs (nur KEYNOTE 189) Effektschätzungen aus Ereigniszeitanalysen vor. Auf Ebene des bevorzugten Begriffs (PTs) nach MedDRA liegen keine Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor. Zu PTs werden Ereignisraten nur dann dargestellt, wenn die zugehörige SOC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse zeigt und bestimmte Schwellenwerte für die Häufigkeiten erreicht werden. Aufgrund dessen sind Ergebnisse zu häufigen Nebenwirkungen nur auf SOC-Ebene in Anhang B dargestellt. Auf eine Darstellung der häufigen PTs wird infolge der Unvollständigkeit verzichtet (siehe Dossierbewertung A19-30 [1]).

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G ^b	10	n. e. [10,7; n. b.] 2 (20,0)	10	19,0 [2,4; n. b.] 6 (60,0)	0,30 [0,06; 1,48]; 0,140 ^c
189 ^d	85	n. e. 18 (21,2)	40	10,0 [7,1; n. b.] 21 (52,5)	0,33 [0,17; 0,62]; < 0,001 ^e
Gesamt					0,32 [0,18; 0,58]; k. A. ^f
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024 ^g	75	n. e. [13,4; n. b.] 22 (29,3)	74	12,6 [11,8; n. b.] 28 (37,8)	0,66 [0,38; 1,16]; 0,149 ^h
042 ⁱ	90	16,7 [13,4; 22,4] 54 (60,0)	86	16,4 [10,4; 19,1] 52 (60,5)	0,88 [0,60; 1,30]; 0,524 ^h
Gesamt					0,79 [0,58; 1,09]; k. A. ^j
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^k:					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab					0,40 [0,20; 0,79]; 0,008
Morbidität					
keine verwertbaren Daten ^m					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
keine verwertbaren Daten ^m					

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G ^b	10	0,1 [0,1; 0,3] ^l 10 (100,0)	10	0,1 [0,1; 0,4] ^l 10 (100,0)	–
189 ^d	84	0,1 [0,1; 0,2] ^l 84 (100,0)	38	0,1 [0,1; 0,2] ^l 38 (100,0)	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024 ^g	75	0,2 [0,1; 0,3] ^l 71 (94,7)	73	0,1 [0,1; 0,2] ^l 69 (94,5)	–
042 ⁱ	90	0,4 [0,3; 0,7] ^l 89 (98,9)	79	0,2 [0,1; 0,2] ^l 79 (100,0)	–
SUEs			keine verwertbaren Daten ^m		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G ^b	10	11,4 [0,1; n. b.] ^l 5 (50,0)	10	1,1 [0,1; n. b.] ^l 7 (70,0)	0,31 [0,09; 1,10]; 0,070 ^c
189 ^d	84	3,4 [2,6; 4,9] ^l 65 (77,4)	38	4,0 [1,9; 16,6] ^l 21 (55,3)	1,38 [0,84; 2,26]; 0,200 ^c
Gesamt					1,14 [0,73; 1,77]; k. A. ⁿ
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024 ^g	75	10,0 [3,4; n. b.] ^l 37 (49,3)	73	1,5 [1,2; 3,7] ^l 46 (63,0)	0,63 [0,41; 0,98]; 0,039 ^c
042 ⁱ	90	7,3 [3,8; 12,6] ^l 51 (56,7)	79	4,6 [2,8; 9,0] ^l 46 (58,2)	0,86 [0,58; 1,29]; 0,476 ^c
Gesamt					0,75 [0,56; 1,00]; k. A. ⁿ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^k:					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab					1,52 [0,89; 2,58]; 0,124

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Abbruch wegen UE					
Intervention vs. Brückenkomparator					
021G ^b	10	n. e. [7,4; n. b.] ^l 2 (20,0)	10	11,7 [5,6; n. b.] ^l 2 (20,0)	0,27 [0,02; 2,99]; 0,286 ^c
189 ^d	84	17,1 [12,1; 19,2] ^l 30 (35,7)	38	19,7 [n. b.] ^l 4 (10,5)	3,07 [0,93; 10,15]; 0,066 ^c
Gesamt					2,00 [0,77; 5,21]; k. A. ⁿ
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator					
024 ^g	75	n. e. 10 (13,3)	73	n. e. 15 (20,5)	0,61 [0,27; 1,35]; 0,222 ^c
042 ⁱ	90	n. e. [18,4; n. b.] ^l 17 (18,9)	79	n. e. [17,4; n. b.] ^l 13 (16,5)	1,05 [0,51; 2,17]; 0,898 ^c
Gesamt					0,82 [0,48; 1,39]; k. A. ⁿ
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^k:					
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab					2,45 [0,82; 7,31]; 0,108
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed					
b: Datenschnitt: 31.05.2017					
c: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
d: Datenschnitt: 08.11.2017					
e: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv); zweiseitiger p-Wert (Wald Test)					
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie					
g: Datenschnitt: 09.05.2016					
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach geografischer Region (Ostasien vs. Nichtostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1); 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)					
i: Datenschnitt: 26.02.2018					
j: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, geografischer Region (Ostasien vs. Nichtostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie					
k: indirekter Vergleich nach Bucher [5]					
l: eigene Berechnung					
m: Keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorhanden. Zur Begründung siehe [1].					
n: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie					

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int: Intervention; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben werden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen wird als hoch eingeschätzt (zur Begründung siehe Dossierbewertung A19-30 [1]).

Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Eine Überprüfung der Konsistenz war im vorliegenden Fall nicht möglich. Es können daher maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab. Für Männer ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab und lässt die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht außer Acht.

Morbidität

In der Kategorie Morbidität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Dossierbewertung A19-30 [1]). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kategorie Morbidität einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Dossierbewertung A19-30 [1]). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Nebenwirkungen einen Zusatznutzen pauschal als nicht belegt ansieht.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.2.1.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

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

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 6 fasst die Subgruppenergebnisse von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab zusammen.

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied	
	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
Gesamtüberleben						
Geschlecht						
Intervention vs. Brückenkomparator						
021G ^b						
Männer	2	k. A. 1 (50,0)	7	k. A. 5 (71,4)	k. A.	k. A.
Frauen	8	k. A. 1 (12,5)	3	k. A. 1 (33,3)	k. A.	k. A.
189 ^c						
Männer	58	n. e. 15 (25,9)	18	n. e. [7,8; n. b.] 7 (38,9)	0,73 [0,29; 1,79] ^d	0,490 ^e
Frauen	27	n. e. 3 (11,1)	22	8,0 [4,3; n. b.] 14 (63,6)	0,08 [0,02; 0,34] ^d	< 0,001 ^e
Gesamt						
Männer					0,68 [0,30; 1,56] ^f	k. A.
Frauen					0,12 [0,04; 0,37] ^f	k. A.
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
024 ^g						
Männer	43	n. e. [11,04; n. b.] 13 (30,2)	47	12,62 [6,01; n. b.] 22 (46,8)	0,48 [0,23; 0,96] ^h	0,038 ^e
Frauen	32	n. e. 9 (28,1)	27	n. e. [11,83; n. b.] 6 (22,2)	1,33 [0,45; 3,92] ^h	0,607 ^e
042 ⁱ						
Männer	56	11,7 [8,0; 14,8] 41 (73,2)	47	6,6 [5,5; 8,8] 39 (83,0)	0,60 [0,38; 0,96] ^h	0,032 ^e
Frauen	34	7,7 [2,5; 10,0] 30 (88,2)	39	8,5 [5,4; 11,3] 29 (74,4)	1,33 [0,79; 2,24] ^h	0,292 ^e
Gesamt						
Männer					0,58 [0,39; 0,88] ^f	k. A.
Frauen					1,27 [0,77; 2,11] ^f	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied	
	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
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^j						
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab					Interaktion:	0,001
Männer					1,16 [0,46; 2,94]	0,754 ^k
Frauen					0,09 [0,03; 0,32]	< 0,001 ^k
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Geschlecht						
Intervention vs. Brückenkomparator						
021G ^b						
Männer	2	n. e. 1 (50,0)	7	n. e. 5 (71,4)	n. b.	n. b.
Frauen	8	n. e. 4 (50,0)	3	n. e. 2 (66,7)	n. b.	n. b.
189 ^c						
Männer	57	3,0 [1,8; 4,4] ^l 44 (77,2)	18	16,6 [1,4; 16,6] ^l 9 (50,0)	1,90 [0,92; 3,89] ^m	0,081 ^e
Frauen	27	4,9 [1,7; 8,6] ^l 21 (77,8)	20	4,0 [1,1; n. b.] ^l 12 (60,0)	0,84 [0,40; 1,77] ^m	0,654 ^e
Gesamt						
Männer					1,55 [0,83; 2,90] ⁿ	k. A.
Frauen					0,75 [0,37; 1,50] ⁿ	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied	
	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
024 ^g						
Männer	43	6,2 [1,2; n. b.] ^l 24 (55,8)	47	1,3 [1,0; 1,5] ^l 35 (74,5)	0,51 [0,30; 0,87] ^m	0,013 ^e
Frauen	32	n. e. [3,4; n. b.] ^l 13 (40,6)	26	n. e. [2,1; n. b.] ^l 11 (42,3)	1,03 [0,46; 2,31] ^m	0,940 ^e
042 ⁱ						
Männer	56	11,6 [3,6; 26,2] ^l 30 (53,6)	43	3,9 [2,2; n. b.] ^l 25 (58,1)	0,75 [0,44; 1,28] ^m	0,285 ^e
Frauen	34	5,5 [2,0; 11,4] ^l 21 (61,8)	36	6,2 [2,3; 15,8] ^l 21 (58,3)	1,14 [0,62; 2,10] ^m	0,662 ^e
Gesamt						
Männer					0,61 [0,42; 0,89] ⁿ	k. A.
Frauen					1,10 [0,68; 1,79] ⁿ	k. A.
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^j						
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a						
vs. Pembrolizumab					Interaktion:	0,021
Männer					2,53 [1,22; 5,23]	0,012 ^k
Frauen					0,68 [0,29; 1,58]	0,373 ^k

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied	
	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
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Hirnmetastasen bei Studienbeginn						
Intervention vs. Brückenkomparator						
021G ^b						
ja	2	n. e. 2 (100)	0	–	n. b.	n. b.
nein	8	n. e. 3 (37,5)	10	n. e. 7 (70,0)	n. b.	n. b.
189 ^c						
ja	13	3,0 [0,1; 4,8] ^l 10 (76,9)	8	n. e. [0,6; n. b.] ^l 3 (37,5)	2,90 [0,79; 10,59] ^m	0,107 ^e
nein	71	3,7 [2,5; 6,5] ^l 55 (77,5)	30	3,9 [1,8; 16,6] ^l 18 (60,0)	1,12 [0,66; 1,92] ^m	0,671 ^e
Gesamt						
ja					2,90 [0,79; 10,59] ⁿ	k. A.
nein					0,92 [0,57; 1,49] ⁿ	k. A.
Zweckmäßige Vergleichstherapie vs. Brückenkomparator						
024 ^g						
ja	8	n. e. [1,4; n. b.] ^l 3 (37,5)	5	1,1 [0,2; n. b.] ^l 3 (60,0)	0,31 [0,06; 1,60] ^m	0,161 ^e
nein	67	10,0 [3,4; n. b.] ^l 34 (50,7)	68	2,0 [1,3; 3,9] ^l 43 (63,2)	0,66 [0,42; 1,04] ^m	0,073 ^e
042 ⁱ						
ja	7	16,5 [2,1; n. b.] ^l 2 (28,6)	6	2,0 [0,1; n. b.] ^l 5 (83,3)	0,10 [0,01; 0,91] ^m	0,041 ^e
nein	83	5,5 [3,6; 11,4] ^l 49 (59,0)	73	4,9 [3,0; 15,8] ^l 41 (56,2)	0,99 [0,66; 1,51] ^m	0,978 ^e
Gesamt						
ja					0,20 [0,06; 0,68] ⁿ	k. A.
nein					0,82 [0,61; 1,12] ⁿ	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – indirekter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab (Fortsetzung)

Endpunkt Merkmal Vergleich Studie Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (Int) bzw. Pembrolizumab (zVT)		Platinbasierte Chemotherapie ^a		Gruppenunterschied	
	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
Indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren^j						
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab					Interaktion:	0,007
ja					14,73 [2,46; 88,03]	0,003 ^k
nein					1,12 [0,63; 1,98]	0,698 ^k
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed						
b: Datenschnitt: 31.05.2017						
c: Datenschnitt: 08.11.2017						
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach PD-L1-Status (≥ 1 vs. < 1 %), Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv)						
e: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test)						
f: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Platin-Chemotherapie (Cisplatin vs. Carboplatin) und Raucherstatus (nie vs. ehemals / aktiv) als Kovariate, stratifiziert nach Studie						
g: Datenschnitt: 09.05.2016						
h: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, geografischer Region (Ostasien vs. Ex-Ostasien) und ECOG-Leistungsstatus (0 vs. 1) als Kovariate, stratifiziert nach Studie						
i: Datenschnitt: 26.02.2018						
j: indirekter Vergleich nach Bucher [5]						
k: eigene Berechnung, asymptotisch						
l: eigene Berechnung						
m: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate						
n: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Studie						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; Int: Intervention; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Männer zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Frauen zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch

signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab.

Der pU stellt die Ergebnisse für die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht in seinem Dossier dar, zieht sie aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens heran.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich 2 Effektmodifikation vor: Sowohl durch das Merkmal Geschlecht als auch durch das Merkmal Hirnmetastasen bei Studienbeginn.

Für das Merkmal Hirnmetastasen bei Studienbeginn zeigt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht beim Gesamtüberleben getrennte Aussagen zum Zusatznutzen für Männer und Frauen erforderlich sind, wird im Folgenden das Merkmal Hirnmetastasen bei Studienbeginn nicht weiter betrachtet.

Bei dem Merkmal Geschlecht zeigt sich für Frauen kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer zeigt sich in dem adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab.

2.2.2 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 [6].

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.

2.2.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. Pembrolizumab

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a vs. Pembrolizumab Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Geschlecht		
Männer	Median: n. e. vs. 11,7–n. e. HR: 1,16 [0,46; 2,94] p = 0,754	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Frauen	Median: n. e. vs. 7,7–n. e. HR: 0,09 [0,03; 0,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
keine verwertbaren Auswertungen		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Auswertungen		
Nebenwirkungen		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Geschlecht		
Männer	Median: 3,0–n. e. vs. 6,2–11,6 HR: 2,53 [1,22; 5,23] HR: 0,40 [0,19; 0,82] ^d p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Frauen	Median: 4,9–n. e. vs. 5,5–n. e. HR: 0,68 [0,29; 1,58] p = 373	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: n. e.–17,1 vs. n. e. 2,45 [0,82; 7,31]; 0,108 p = 0,108	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀) d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.2.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 8 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a im Vergleich zu Pembrolizumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Frauen) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (Männer) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtschau zeigt sich für Frauen ein positiver Effekt und für Männer ein negativer Effekt.

Zusammenfassend ergibt sich für Frauen mit metastasierendem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie mit dem Ausmaß erheblich.

Für Männer mit metastasierendem nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie.

2.3 Zusammenfassung

Durch die Nachbewertung der vom pU in seinem Dossier vorgelegten Daten ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A19-30 sowohl für Fragestellung 1 (Erwachsene mit PD-L1 Expression $< 50\%$) als auch für Fragestellung 2 (Erwachsene mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$).

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-30 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^c	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [7]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ Männer: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^c	Pembrolizumab als Monotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ▪ Männer: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
<p>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.</p> <p>b: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A19-30 sind fett markiert.</p> <p>c: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression < 50 % einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet. Ebenfalls für alle Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥ 50 % leitet er einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht berücksichtigt er jeweils nicht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 784). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-30_Pembrolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.03.2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#tab/dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.03.2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#tab/dossier>.
4. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 784: Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#stellungnahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
5. 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.
6. 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.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 05.01.2019 [Zugriff: 25.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf>.

Anhang A – Kaplan-Meier Kurven zum Gesamtüberleben

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

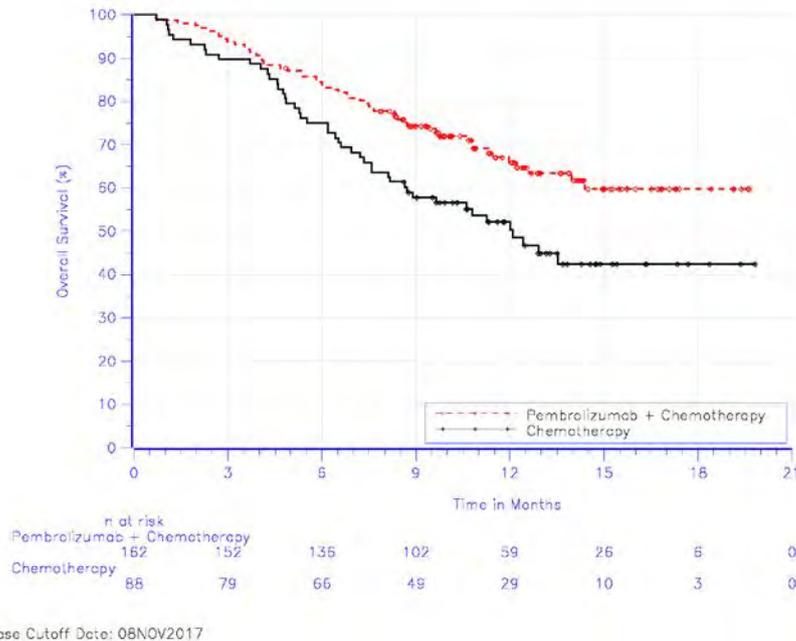


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 189

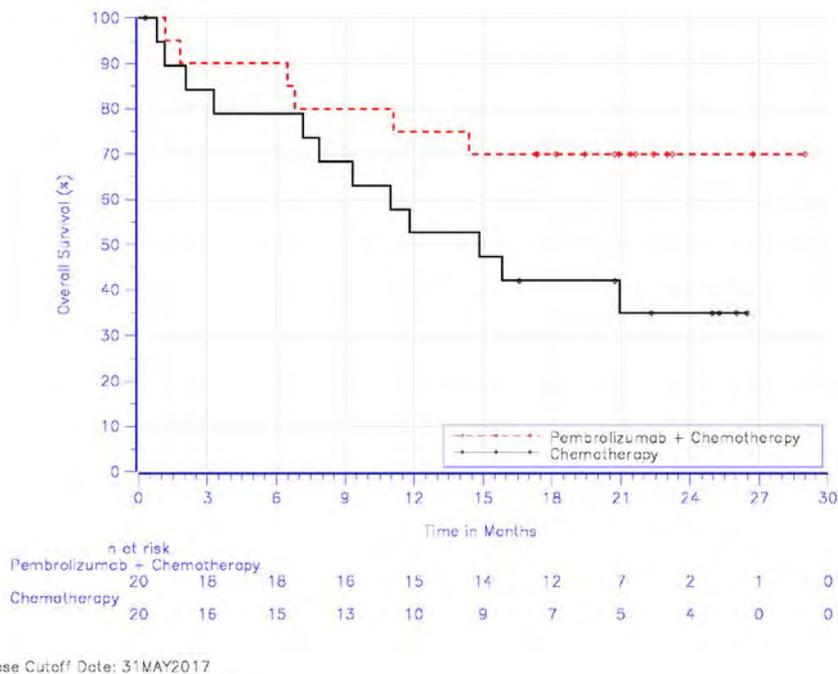


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 021G

A.2 Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$)

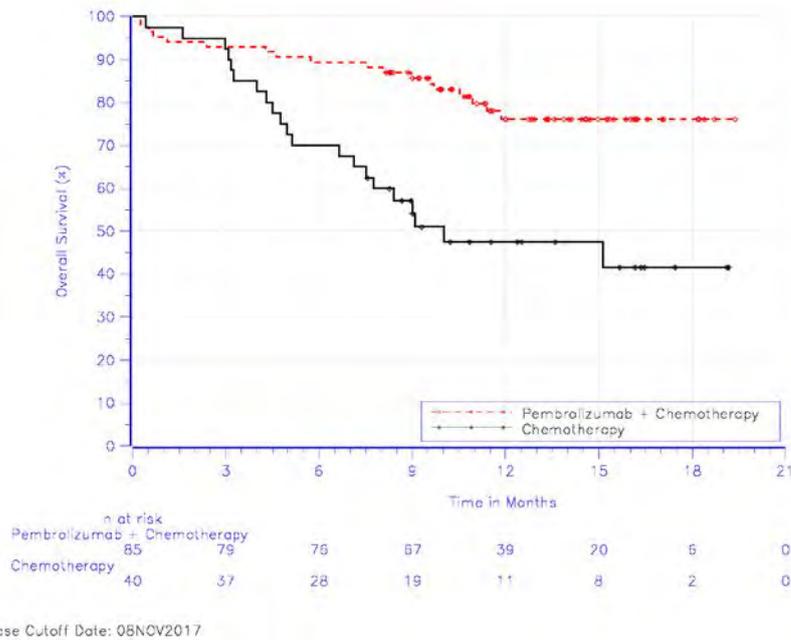


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 189

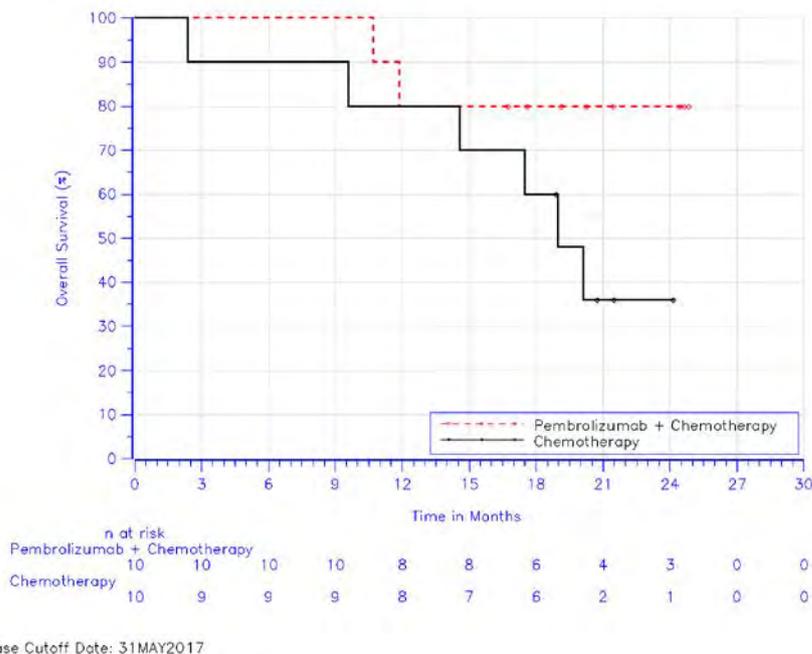


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 021G

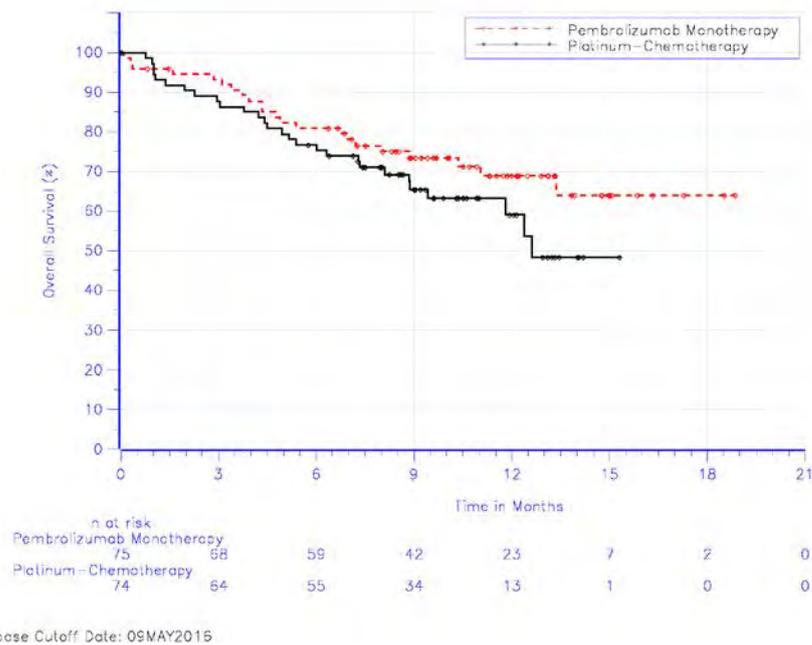


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 024

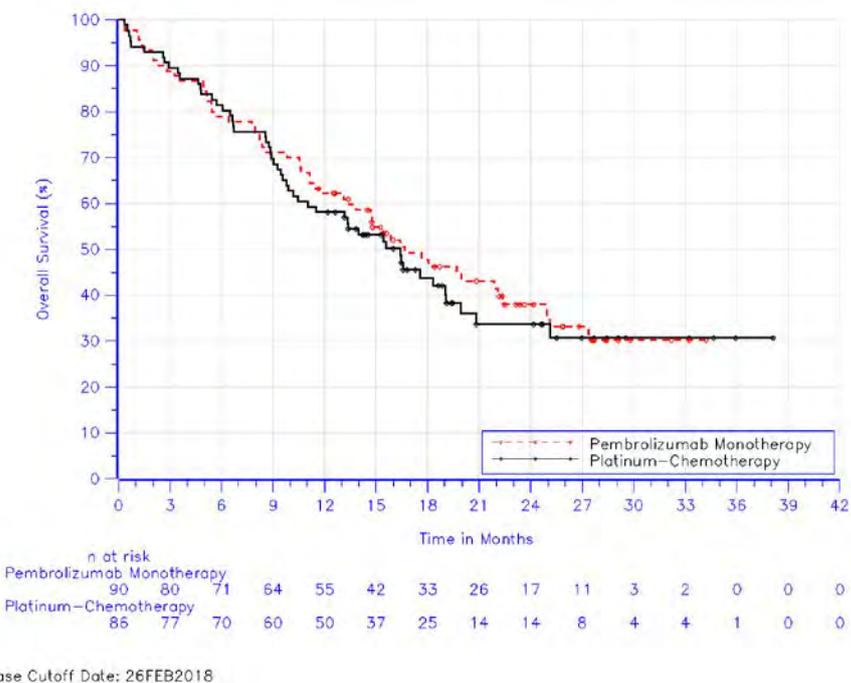


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 042

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 2)

Auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) legt der pU für die relevanten Teilpopulationen zu allen UEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs und immunvermittelten UEs (nur KEYNOTE 189) Effektschätzungen aus Ereigniszeitanalysen vor. Auf Ebene des bevorzugten Begriffs (PTs) nach MedDRA keine Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen für die relevanten Teilpopulationen vor. Zu PTs werden Ereignisraten nur dann dargestellt, wenn die zugehörige SOC einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der entsprechenden Ereigniszeitanalyse zeigt und bestimmte Schwellenwerte für die Häufigkeiten erreicht werden. Aufgrund dessen sind Ergebnisse zu häufigen Nebenwirkungen nur auf SOC-Ebene dargestellt. Auf eine Darstellung der häufigen PTs wird infolge der Unvollständigkeit verzichtet (siehe Dossierbewertung A19-30 [1]).

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

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

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

Tabelle 10: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G^a)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10	carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10
Gesamtrate UEs	10 (100,0)	10 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (60,0)	7 (70,0)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (20,0)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	3 (30,0)	0 (0)
Augenerkrankungen	5 (50,0)	4 (40,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (100,0)	10 (100,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (80,0)	6 (60,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (80,0)	4 (40,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (30,0)	2 (20,0)
Untersuchungen	6 (60,0)	6 (60,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (80,0)	6 (60,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (60,0)	6 (60,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (80,0)	5 (50,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (40,0)	2 (20,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (30,0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	2 (20,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (50,0)	7 (70,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (70,0)	5 (50,0)
Gefäßerkrankungen	3 (30,0)	1 (10,0)
a: Datenschnitt: 31.05.2017		
b: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G^a)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10	carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	5 (50,0)	7 (70,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (30,0)	4 (40,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (10,0)	4 (40,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (10,0)	2 (20,0)
Untersuchungen	2 (20,0)	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (20,0)
Gefäßerkrankungen	1 (10,0)	0 (0)

a: Datenschnitt: 31.05.2017
b: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 12: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie vs. carboplatinbasierte Chemotherapie (Studie 021G^a)

SOC ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10	carboplatinbasierte Chemotherapie N = 10
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	2 (20,0)	2 (20,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (10,0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (10,0)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (10,0)	0 (0)
a: Datenschnitt: 31.05.2017 b: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 13: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 84	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 38
Gesamtrate UEs	84 (100,0)	38 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	56 (66,7)	19 (50,0)
Herzerkrankungen	7 (8,3)	4 (10,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (11,9)	7 (18,4)
Endokrine Erkrankungen	10 (11,9)	3 (7,9)
Augenerkrankungen	26 (31,0)	9 (23,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	69 (82,1)	28 (73,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	64 (76,2)	31 (81,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (63,1)	18 (47,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	14 (16,7)	3 (7,9)
Untersuchungen	46 (54,8)	13 (34,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	44 (52,4)	22 (57,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (38,1)	18 (47,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	3 (3,6)	5 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (42,9)	18 (47,4)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (13,1)	8 (21,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	16 (19,0)	3 (7,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (59,5)	27 (71,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (40,5)	22 (57,9)
Gefäßerkrankungen	15 (17,9)	3 (7,9)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Datenschnitt: 08.11.2017
c: 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 14: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 84	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 38
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	65 (77,4)	21 (55,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (33,3)	8 (21,1)
Herzerkrankungen	3 (3,6)	2 (5,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (19,0)	2 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (21,4)	6 (15,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (16,7)	4 (10,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (7,1)	0 (0)
Untersuchungen	11 (13,1)	3 (7,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (13,1)	3 (7,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (7,1)	2 (5,3)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (2,4)	2 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (8,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (6,0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (13,1)	6 (15,8)
Gefäßerkrankungen	3 (3,6)	2 (5,3)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Datenschnitt: 08.11.2017
c: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 84	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 38
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	30 (35,7)	4 (10,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (3,6)	1 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (3,6)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,4)	1 (2,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (2,4)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,4)	0 (0)
Untersuchungen	5 (6,0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (2,4)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0)	1 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (4,8)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (6,0)	1 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (1,2)	0 (0)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		
b: Datenschnitt: 08.11.2017		
c: 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 16: Häufige immunvermittelte UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 189^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 84	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 38
Gesamtrate immunvermittelte UEs	25 (29,8)	4 (10,5)
Endokrine Erkrankungen	9 (10,7)	2 (5,3)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Datenschnitt: 08.11.2017 c: 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 17: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 024^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 75	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 73
Gesamtrate UEs	71 (94,7)	69 (94,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	15 (20,0)	47 (64,4)
Herzerkrankungen	8 (10,7)	11 (15,1)
Endokrine Erkrankungen	9 (12,0)	3 (4,1)
Augenerkrankungen	4 (5,3)	12 (16,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (61,3)	56 (76,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (64,0)	50 (68,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (42,7)	32 (43,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (14,7)	4 (5,5)
Untersuchungen	33 (44,0)	42 (57,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (41,3)	43 (58,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	31 (41,3)	23 (31,5)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (30,7)	28 (38,4)
Psychiatrische Erkrankungen	12 (16,0)	11 (15,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (4,0)	11 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (45,3)	34 (46,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35 (46,7)	15 (20,5)
Gefäßerkrankungen	5 (6,7)	8 (11,0)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		
b: Datenschnitt: 09.05.2016		
c: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 18: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 024^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 75	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 73
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	37 (49,3)	46 (63,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (4,0)	21 (28,8)
Herzerkrankungen	3 (4,0)	6 (8,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (4,0)	6 (8,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (6,7)	8 (11,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (16,0)	15 (20,5)
Untersuchungen	4 (5,3)	7 (9,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (9,3)	14 (19,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (17,3)	10 (13,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (5,3)	0 (0)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		
b: Datenschnitt: 09.05.2016		
c: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 19: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 024^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 75	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 73
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	10 (13,3)	15 (20,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,4)
Herzerkrankungen	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (1,3)	1 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,7)	4 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,3)	1 (1,4)
Untersuchungen	1 (1,3)	5 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (1,3)	3 (4,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (1,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (5,3)	1 (1,4)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed b: Datenschnitt: 09.05.2016 c: MedDRA-Version 19.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 20: Häufige UEs (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 042^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 90	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 79
Gesamtrate UEs	89 (98,9)	79 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	20 (22,2)	43 (54,4)
Herzerkrankungen	9 (10,0)	5 (6,3)
Endokrine Erkrankungen	14 (15,6)	3 (3,8)
Augenerkrankungen	6 (6,7)	8 (10,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (40,0)	51 (64,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39 (43,3)	32 (40,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (46,7)	35 (44,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (11,1)	4 (5,1)
Untersuchungen	21 (23,3)	31 (39,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (24,4)	34 (43,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	22 (24,4)	23 (29,1)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (27,8)	24 (30,4)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (7,8)	14 (17,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (11,1)	4 (5,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	57 (63,3)	33 (41,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (37,8)	25 (31,6)
Gefäßerkrankungen	11 (12,2)	6 (7,6)
a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed		
b: Datenschnitt: 26.02.2018		
c: 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 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 042^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 90	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 79
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	51 (56,7)	46 (58,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (5,6)	24 (30,4)
Herzerkrankungen	7 (7,8)	2 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (7,8)	2 (2,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (16,7)	13 (16,5)
Untersuchungen	4 (4,4)	9 (11,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (4,4)	7 (8,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (20,0)	3 (3,8)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Datenschnitt: 26.02.2018
c: MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für
Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1)
Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC:
Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 22: Häufige UEs, welche zum Therapieabbruch führten (nach SOC) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie^a (Studie 042^b)

SOC ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a N = 90	platinbasierte Chemotherapie ^a N = 79
Gesamtrate UEs, welche zum Therapieabbruch führten	17 (18,9)	13 (16,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,3)
Herzerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (2,2)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,2)	4 (5,1)
Untersuchungen	1 (1,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (2,2)	1 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,1)	1 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,8)	2 (2,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	2 (2,5)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (1,3)

a: bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed
b: Datenschnitt: 26.02.2018
c: 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