



IQWiG-Berichte – Nr. 803

**Pembrolizumab
(plattenepitheliales NSCLC,
Kombinationschemotherapie) –
Addendum zum Auftrag A19-31**

Addendum

Auftrag: A19-62
Version: 1.0
Stand: 20.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

05.08.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-62

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
- Sabine Ostlender
- 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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
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	4
2.2 Fragestellung 2: PD-L1-Expression ≥ 50 %	6
2.2.1 Ergebnisse.....	6
2.2.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	10
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Fragestellung 1)	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	4
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie ^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie ^a	5
Tabelle 4: Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab- Monotherapie	6
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 407	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
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 A19-31 (Pembrolizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seinem Dossier [2] gibt der pU bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in den 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. Dem widersprechend findet sich in den Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den Intention-to-treat (ITT)-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnittes zensiert wurde. Wegen dieser widersprüchlichen Angaben waren die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Dossierbewertung nicht verwertbar.

Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU klargestellt, dass es sich bei der Angabe, die Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechselten, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, um ein redaktionelles Versehen handelte. Bei den Analysen des Endpunkts Gesamtüberleben handele es sich um 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 A19-31 [1] sollte der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen in der Erstlinienbehandlung des metastasierendem plattenepithelialen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) 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 1 RCT vor und für Fragestellung 2 einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] auf Basis von 2 RCTs. Für beide Fragestellungen sind die vorgelegten Studien für die Nutzenbewertung relevant. In der Dossierbewertung A19-31 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 A19-31 [1].

Mit seiner Stellungnahme [3] 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 RCT 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 RCT KEYNOTE 407 vor. Eine ausführliche Beschreibung der Charakteristika der Studie, des Verzerrungspotenzials sowie die Darstellung der Ergebnisse für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben findet sich in der Dossierbewertung A19-31 [1]. Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.

2.1.1 Ergebnisse

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben findet sich in Anhang A.

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität) – 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 (%)	
KEYNOTE 407^b					
Mortalität					
Gesamtüberleben ^c	157	14,4 [13,2; n. b.] 47 (29,9)	153	11,1 [8,9; 13,8] 68 (44,4)	0,56 [0,38; 0,82]; 0,003 ^{d, e}
<p>a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel b: Datenschnitt: 03.04.2018 c: Patientinnen und Patienten werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. 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. Nichtostasien) e: 2-seitiger p-Wert (Wald-Test) HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten der TPC Survey Population mit PD-L1-TPS < 50 %; n. b.: nicht berechenbar; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPC: Behandlung nach Wahl des Arztes; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: versus</p>					

Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt, deswegen kann maximal ein Hinweis, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Effektmodifikationen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich keine Effektmodifikationen.

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 wird die Endpunktkategorie und die Effektgröße berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5]. Wahrscheinlichkeit und Ausmaß der weiteren Endpunkte der Studie KEYNOTE 407 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 Zusatznutzens auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben eingeschätzt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: 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	Median: 14,4 vs. 11,1 HR: 0,56 [0,38; 0,82] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
a: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel 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). KI: Konfidenzintervall, KI _o : obere Grenze Konfidenzintervall; vs.: versus		

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate der Dossierbewertung [1] und des Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie^a vs. carboplatinbasierte Chemotherapie^a

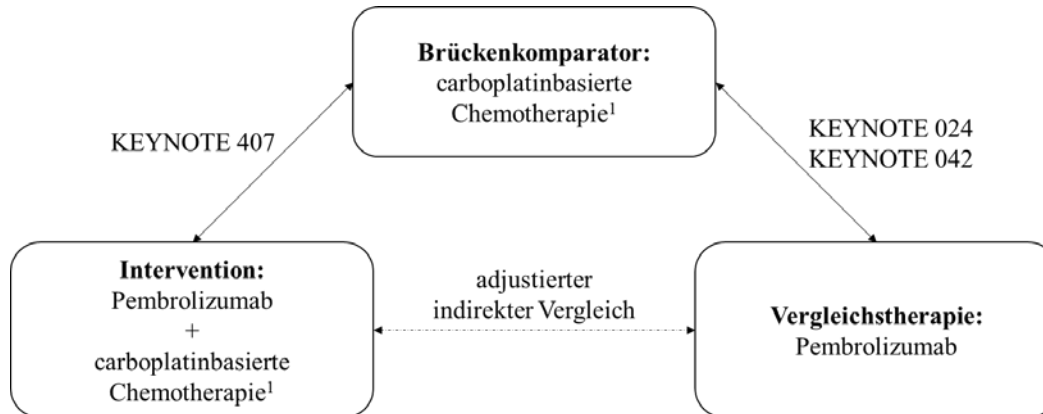
Positive Effekte ^b	Negative Effekte ^b
Mortalität ▪ Gesamtüberleben Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dysphagie: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß gering	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion: 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 zeigen sich mehrere Hinweise und 1 Anhaltspunkt für positive Effekte, denen 1 Anhaltspunkt für einen negativen Effekt gegenübersteht. Die positiven Effekte werden maßgeblich durch den Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben bestimmt. Der negative Effekt bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen wird durch einen positiven Effekt bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen aufgewogen. Darüber hinaus zeigen sich Effektmodifikationen durch Alter, Raucherstatus und PD-L1-Expression bei verschiedenen Symptomen (Schmerzen, Alopezie, Dysphagie), der sozialen Funktion sowie dem globalen Gesundheitszustand. Die Ergebnisse dieser Effektmodifikationen sind in der in der Dossierbewertung A19-31 [1] dargestellt und verändern die Gesamtaussage zum Zusatznutzen nicht.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten in der Erstlinientherapie des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber Carboplatin in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel.

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

Für Fragestellung 2 legt der pU in seinem Dossier einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [4] vor. In Abbildung 1 ist der indirekte Vergleich schematisch dargestellt.



1: in Kombination mit entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

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

Der Studienpool umfasst für die Intervention die Studie KEYNOTE 407 und für die Vergleichstherapie die Studie KEYNOTE 042. Die in Abbildung 1 zusätzlich dargestellte Studie KEYNOTE 024 wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Dossierbewertung A19-31 [1]).

Eine ausführliche Beschreibung der Charakteristika der Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 findet sich in der Dossierbewertung A19-31 [1].

In dem folgenden Abschnitt 2.2.1 werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt.

2.2.1 Ergebnisse

Nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte liegen in dem Dossier des pU verwertbare Auswertungen für den adjustierten indirekten Vergleich vor. Beispielsweise fehlen Auswertungen in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität völlig, da Endpunkte dieser Kategorien in der Studie KEYNOTE 042 nicht erhoben wurden. In der Kategorie Nebenwirkungen ist die Auswahl spezifischer UE nicht möglich (für eine genauere Erläuterung siehe Dossierbewertung A19-31 [1]).

Verwertbare Auswertungen liegen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Abbruch wegen UE und schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) vor.

Verzerrungspotenzial

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben werden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 407 liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt (siehe Dossierbewertung A19-31 [1]). In der Studie KEYNOTE 042 werden die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da die Studie nicht verblindet war.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wird für beide Studien als hoch eingeschätzt, da keine Angaben zu den Beobachtungsdauern vorliegen.

Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen pauschal als niedrig einschätzt.

Konsequenz für die Bewertung

In dem vorliegenden indirekten Vergleich der beiden Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 liegen aus beiden Studien jeweils potenziell niedrig verzerrte Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben und potenziell hoch verzerrte Ergebnisse für die Endpunkte Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. In dieser Datensituation ist aus dem indirekten Vergleich keine abschließende Aussage zum Zusatznutzen unter Abwägung von Nutzen und Schaden möglich. Dies wird im Folgenden erläutert:

Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Liegen im adjustierten indirekten Vergleich zwischen der Interventions- bzw. der Kontrollbehandlung mit derselben Vergleichsbehandlung (Brückenkomparator) und jeweils nur 1 RCT auf einer oder beiden Seiten des Vergleichs, Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial vor, so wird für diese regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet.

Somit ist im vorliegenden Fall eine Abwägung von positiven und negativen Effekten nicht möglich. So könnte zwar ein Effekt für das Gesamtüberleben beschrieben werden, nicht jedoch für die Endpunkte zu UE. 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.

Unabhängig von den oben beschriebenen Überlegungen zu der Datenlage im indirekten Vergleich zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,06; 95 %-KI: [0,51; 2,22]; $p = 0,872$). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.2.2 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.

2.3 Zusammenfassung

Durch die Nachbewertung der vom pU in seinem Dossier vorgelegten Daten ändert sich die Aussage zum Zusatznutzen von Pembrolizumab aus der Dossierbewertung A19-31 für Fragestellung 1 (Erwachsene mit PD-L1-Expression < 50 %).

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-31 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: 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 ^b
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^c 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	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen ^c 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: Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A19-30 sind **fett** markiert

c: 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 Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UICC: Union Internationale Contre le Cancer; vgl.: vergleiche

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

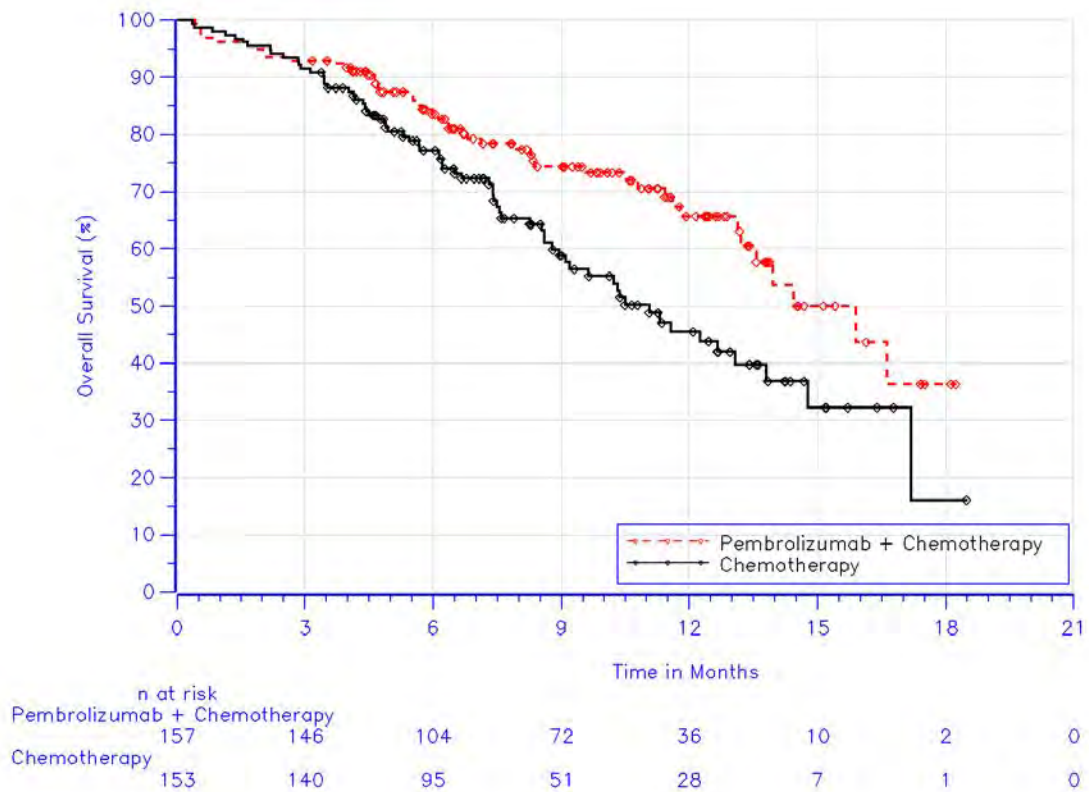
Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31 [online]. 27.06.2019 [Zugriff: 17.07.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 786). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-31_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/453/#tab/dossier>.
3. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 786: Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. 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.
5. 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.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (Fragestellung 1)



Database Cutoff Date: 03APR2018

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, Studie KEYNOTE 407