

# Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-29  
A23-31

Version: 1.0

Stand: 29.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1592

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Tremelimumab und Durvalumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.04.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-29 | A23-31

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- C. F. Dietrich

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Maximilian Kind
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi

### **Schlagwörter**

Durvalumab, Tremelimumab, Karzinom – nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03164616, NCT02142738, NCT02220894, NCT03215706

### **Keywords**

Durvalumab, Tremelimumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03164616, NCT02142738, NCT02220894, NCT03215706

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

#### **Tremelimumab**

Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen.

#### **Durvalumab**

Durvalumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Tremelimumab (in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie) sowie der Nutzenbewertung von Durvalumab (in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurde dem IQWiG am 03.04.2023 übermittelt.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der

Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, C. F.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.25</b>
<b>I 3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression <math>\geq</math> 50 %.....</b>	<b>I.28</b>
<b>I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.28</b>
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.29
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.31
I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.59
I 3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	I.65
<b>I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.67</b>
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.67
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.70
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.72
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	I.79
<b>I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....</b>	<b>I.79</b>
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.80
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.81
<b>I 4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression <math>&lt;</math> 50 %.....</b>	<b>I.83</b>
<b>I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....</b>	<b>I.83</b>
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien .....	I.84
I 4.1.2 Studiencharakteristika.....	I.85
I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.103
<b>I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....</b>	<b>I.108</b>
<b>I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen.....</b>	<b>I.108</b>

<b>I 5</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....</b>	<b>I.109</b>
<b>I 6</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>I.112</b>
<b>I Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>I.118</b>
<b>I Anhang B</b>	<b>Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.121</b>
<b>I Anhang C</b>	<b>Forest Plot.....</b>	<b>I.125</b>
<b>I Anhang D</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.126</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.....	I.10
Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.22
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.....	I.25
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.29
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.32
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.37
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.48
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.50
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.55
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.58
Tabelle 12: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und Erhaltungstherapien in den relevanten Vergleichsarmen (Brückenkombinationen) der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042: Fragestellung 1 (PD-L1- Expression ≥ 50 %) .....	I.62
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %).....	I.65
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) .....	I.68

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ) .....	I.71
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ) .....	I.73
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ) .....	I.80
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ) .....	I.81
Tabelle 19: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.84
Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.86
Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.89
Tabelle 22: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.94
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.95
Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.99
Tabelle 25: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.102
Tabelle 26: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und Erhaltungstherapien in den relevanten Vergleichsarmen (Brückenskomparatoren) der Studien POSEIDON und CA209-9LA: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ) .....	I.106

Tabelle 27: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ..... I.109

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ).....	I.31
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $< 50\%$ ).....	I.85
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016.....	I.121
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-042, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 26.02.2018.....	I.121
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ) .....	I.122
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016.....	I.122
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016 .....	I.123
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs mindestens 1 Wirkstoffkomponente (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ).....	I.123
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016.....	I.124
Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09.05.2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 26.02.2018]).....	I.125

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
LCSS ASBI	Lung Cancer Symptom Scale - Average Symptom Burden Index
MET	Mesenchymal-epithelial Transition Factor
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
PGIC	Patient Global Impression of Change
PRO-CTCAE	Patient-reported Outcome – CTCAE
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Cancer 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RET	Rearranged During Transfection
ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung von Tremelimumab (in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie) sowie der Nutzenbewertung von Durvalumab (in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Dossiers wurden dem IQWiG am 03.04.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab (in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie) sowie von Durvalumab (in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen. Die zu bewertenden Kombinationen werden nachfolgend zusammengefasst als Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie benannt.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pembrolizumab als Monotherapie</b> oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie oder</li> <li>▪ Cemiplimab als Monotherapie oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> </ul>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ <b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</b> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</li> </ul>
<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 <b>fett</b> markiert</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p>		

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression  $\geq 50\%$
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50\%$

Der pU folgt der Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 1 wählt der pU Pembrolizumab als Monotherapie aus. Für Fragestellung 2 wählt er Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie benannt) aus. Bei der Fragestellung 2 berücksichtigt der pU jedoch nicht die Einschränkung, dass die gewählte Option nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0–1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für Fragestellung 2 können somit nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

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

### **Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq 50\%$**

#### ***Studienpool und Studiendesign***

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor. Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Chemotherapie als

Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie POSEIDON und aufseiten von Pembrolizumab die Studie KEYNOTE-024 sowie die Studie KEYNOTE-042 und deren Erweiterungsstudie KEYNOTE-042-China. Die Studie KEYNOTE-042-China wird übereinstimmend mit dem pU im Folgenden nicht betrachtet, da keine Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) vorliegen und somit die Ähnlichkeit mit den anderen Studien des indirekten Vergleichs nicht geprüft werden kann.

#### *Studie POSEIDON: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie*

Die Studie POSEIDON ist eine offene 3-armige RCT zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression aufwiesen. Die Einschlusskriterien umfassten darüber hinaus Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS  $\leq 1$ ) und keiner Möglichkeit einer kurativen Operation oder Bestrahlung. Eine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Therapien für das metastasierte NSCLC waren nicht erlaubt. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie oder Patientinnen und Patienten mit bekannter KRAS-Mutation des Tumors war eine EGFR- und ALK-Testung nicht erforderlich.

In die Studie POSEIDON wurden insgesamt 1013 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338), Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338) oder platinbasierter Chemotherapie (N = 337) zufällig zugeteilt.

Die Gabe von Tremelimumab und Durvalumab in Kombination mit der platinbasierten Chemotherapie entspricht weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen.

Im Vergleichsarm wurde die platinbasierte Chemotherapie 4 bis 6 Zyklen im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes verabreicht. Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren in beiden Armen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und bei plattenepitheliale NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Darüber hinaus konnte unabhängig von der Histologie des Tumors nab-Paclitaxel + Carboplatin verabreicht werden. Die Wahl erfolgte patientenindividuell vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt. Die platinbasierten Chemotherapien wurden weitestgehend gemäß den Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) verabreicht.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, die Pemetrexed als Chemotherapie erhalten haben und keine Krankheitsprogression hatten, konnte ab Zyklus 5 (Woche 12) im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (alle 4 Wochen im Interventionsarm und alle 3 oder 4 Wochen im Vergleichsarm) durchgeführt werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie.

Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die für die vorliegende Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors  $\geq 50\%$  (101 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 97 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

Die Studie POSEIDON umfasst eine globale Kohorte und eine so bezeichnete China-Kohorte. Alle Patientinnen und Patienten, die vor der 1. Visite des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin der globalen Kohorte in die China-Kohorte randomisiert wurden, sollten gemäß den Angaben im Studienprotokoll auch in die Auswertungen für die globale Kohorte eingehen. Der finale Studienbericht als auch ein Addendum zum Studienbericht sowie die Ergebnisse in Modul 4 A enthalten die Ergebnisse der globalen Kohorte jedoch unter Ausschluss der chinesischen Patientinnen und Patienten. Der pU weicht somit von seiner Studienplanung ab. Der pU nennt keine Gründe für den Ausschluss chinesischer Patientinnen und Patienten. Auch macht der pU keine Angaben dazu, ob für die China-Kohorte bereits Ergebnisse vorliegen. Die Population der chinesischen Patientinnen und Patienten ist grundsätzlich relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Für die globale Kohorte ist unklar, wie viele bereits rekrutierte chinesische Patientinnen und Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden. Bezogen auf die Planung (1000 Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte und maximal zusätzlich 180 chinesische Patientinnen und Patienten) fehlen insgesamt maximal Daten von 15 % aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten. In der vorliegenden Datensituation wird es als vertretbar angesehen, die globale Kohorte ohne chinesische Patientinnen und Patienten heranzuziehen.

#### *Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042: Pembrolizumab*

##### KEYNOTE-024

Bei der Studie KEYNOTE-024 handelt es sich um eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden

erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE-024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Welche Behandlung für eine Patientin bzw. einen Patienten geeignet war, wurde vor Randomisierung von einer Prüfvärztin bzw. einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden.

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

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

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

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Population der Studie KEYNOTE-024 umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

#### KEYNOTE-042

Die Studie KEYNOTE-042 ist eine offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC,

deren Tumore PD-L1  $\geq 1$  % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Welche Behandlungsoption (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) für eine Patientin bzw. einen Patienten im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einer Prüferin bzw. einem Prüfer patientenindividuell entschieden, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation. Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß den Anforderungen der Fachinformationen bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) verabreicht. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE-042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

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

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

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors  $\geq 50$  % (299 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 300 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

#### *Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich*

Insgesamt weisen die 3 Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika sowie insbesondere dem Brückenkomparator einer platinbasierten Chemotherapie auf. Bestimmte Aspekte können aufgrund teilweise fehlender Angaben nicht ausreichend eingeschätzt werden (Behandlungs- und Beobachtungsdauer, Folgetherapien). Insgesamt wird die Ähnlichkeitsannahme für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nicht verworfen.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 jeweils als niedrig bewertet.

In der vorliegenden Situation kann ein indirekter Vergleich lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt werden. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien jeweils als niedrig bewertet.

### ***Ergebnisse***

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

### ***Mortalität***

#### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### **Symptomatik, Gesundheitszustand**

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 (EORTC QLQ-C30), EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS) und dem Patient Global Impression of Change (PGIC) liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) jeweils keine geeigneten Daten vor. Ein indirekter Vergleich ist daher für die Endpunkte, die mit diesen Instrumenten erhoben wurden, nicht durchführbar. Es ergibt sich für die Endpunkte der Kategorie Morbidität jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) keine geeigneten Daten vor. Ein indirekter Vergleich ist daher für diese Endpunkte nicht durchführbar. Es ergibt sich für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### ***Nebenwirkungen***

Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor. Darüber hinaus liegen keine Auswertungen für den indirekten Vergleich

basierend auf den Studien KEYNOTE-024 und POSEIDON für die Endpunkte zu Nebenwirkungen vor.

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs jeweils nur Daten für 1 Studie (POSEIDON bzw. KEYNOTE-024) vor. Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial sind die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, nicht erfüllt. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) keine Daten zum herangezogenen Datenschnitt vor. Ein indirekter Vergleich ist daher für diesen Endpunkt nicht durchführbar. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### PRO-CTCAE

Der Endpunkt PRO-CTCAE wurde nur in der Studie POSEIDON erhoben. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Immunvermittelte UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs fehlt in Modul 4 A eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchgeführt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %**

#### **Studienpool und Studiendesign**

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab +

platinhaltige Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Chemotherapie als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie POSEIDON und aufseiten von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie die Studie CA209-9LA.

*Studie POSEIDON: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie*

Die Studienbeschreibung der Studie POSEIDON ist Fragestellung 1 zu entnehmen.

Die für die vorliegende Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors  $< 50\%$  (237 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 240 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

*Studie CA209-9LA: Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie*

Bei der Studie CA209-9LA handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem und nicht plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS  $\leq 1$  unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Eine EGFR-Testung des Tumorgewebes erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Patientinnen und Patienten mit unbekanntem und nicht bestimmbarstem EGFR-Status wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein Test auf ALK-Translokationen war nicht vorgeschrieben, Patientinnen und Patienten mit bekannter ALK-Translokation waren jedoch von der Studie ausgeschlossen.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder zu einer Behandlung ausschließlich mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) randomisiert. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel; Patientinnen und Patienten mit

nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt.

Die Anwendung der Studienmedikation entspricht in beiden Studienarmen weitestgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation bzw. Leitlinien.

Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors < 50 % (262 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 235 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

#### *Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich*

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Unterschiede liegen zwischen den beiden Studien im Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Der wesentliche Unterschied zwischen den relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA liegt innerhalb der Patientencharakteristika für das Merkmal Abstammung vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten weißer Abstammung ist in der Studie POSEIDON verglichen mit der Studie CA209-9LA deutlich niedriger. Das Merkmal Abstammung stellt dabei in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Insgesamt wird die zentrale Annahme der Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich verworfen. Damit sind die für Fragestellung 2 vorgelegten Daten des pU für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### **Ergebnisse**

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive

Mutationen in der Erstlinientherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

#### ***Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq$ 50 %***

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie weder positive noch negative Effekte von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab. Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Darüber hinaus sind die Unterschiede der Erhaltungstherapie in den platinbasierten Chemotherapien der Brückenkomparatoren bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Anzumerken ist, dass Subgruppenanalysen für die Bewertung des Zusatznutzens fehlen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinientherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung 2: PD-L1-Expression $<$ 50 %***

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $<$  50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive in der Erstlinientherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinientherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pembrolizumab als Monotherapie</b> oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie oder</li> <li>▪ Cemiplimab als Monotherapie oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ <b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</b> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>f</sup>; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

Tabelle 3: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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 <b>fett</b> markiert</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.</p> <p>f. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

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

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tremelimumab (in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie) sowie von Durvalumab (in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne sensibilisierende Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen. Die zu bewertende Kombination wird nachfolgend zusammengefasst als Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie benannt.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pembrolizumab als Monotherapie</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>▪ Cemiplimab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> </ul>

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 10</math> % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ <b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>e</sup>; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</li> <li>oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</li> </ul>
<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 <b>fett</b> markiert</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2]</p>		

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b</sup>
<p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression  $\geq 50\%$
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50\%$

Der pU folgt der Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Für Fragestellung 1 wählt der pU Pembrolizumab als Monotherapie aus. Für Fragestellung 2 wählt er Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nachfolgend Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie benannt) aus. Bei der Fragestellung 2 berücksichtigt der pU jedoch nicht die Einschränkung, dass die gewählte Option nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0–1 eine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Für Fragestellung 2 können somit nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

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

### **I 3 Fragestellung 1: PD-L1-Expression $\geq$ 50 %**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (Stand zum 23.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 24.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 24.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Chemotherapie als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
D419MC00004 (POSEIDON <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [4,5]	ja [6-8]	ja [9,10]
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
KEYNOTE-024	nein	nein	ja	nein	ja [11,12]	ja [13-22]
KEYNOTE-042	nein	nein	ja	nein	ja [23,24]	ja [16-19,25-29]
KEYNOTE-042-China	nein	nein	ja	nein	ja [30]	ja [31]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool umfasst für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie die RCT POSEIDON und für Pembrolizumab die RCTs KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. Darüber hinaus umfasst der Studienpool der vorliegenden Bewertung die Studie KEYNOTE-042-China. Die Erweiterungsstudie KEYNOTE-042-China wurde nach demselben Studienprotokoll wie die Studie KEYNOTE-042 durchgeführt. Der pU gibt an, dass für die Studie KEYNOTE-042-China keine Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1-Expression  $\geq$  50 %) vorliegen, und er daher die Studie im indirekten Vergleich nicht weiter betrachtet. Das Vorgehen ist sachgerecht, denn Voraussetzung für eine Berücksichtigung der Studie KEYNOTE-042-China im indirekten Vergleich ist unter anderem, dass die

Patientenpopulationen der Studien im indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind. Die Ähnlichkeit kann ohne die Angaben zur relevanten Teilpopulation nicht geprüft werden. Die Studie KEYNOTE-042-China wird daher im Folgenden nicht betrachtet.

Die Studie POSEIDON umfasst eine globale Kohorte und eine so bezeichnete China-Kohorte. Nach Rekrutierung der globalen Kohorte (etwa 1000 Patientinnen und Patienten) sollte die Rekrutierung an allen Standorten geschlossen werden, mit Ausnahme der Standorte in China, an denen die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten fortgesetzt werden konnte. Die Aufnahme chinesischer Patientinnen und Patienten wurde aufgrund der Anforderungen der chinesischen Zulassungsbehörden durchgeführt. Gemäß Angaben im Studienprotokoll sollten für die China-Kohorte insgesamt 180 Patientinnen und Patienten randomisiert werden. Diese sollten spätestens eingeschlossen worden sein, bevor die letzte Patientin bzw. der letzte Patient in der globalen Kohorte die letzte Visite hatte. Alle Patientinnen und Patienten, die vor der 1. Visite des letzten Patienten bzw. der letzten Patientin der globalen Kohorte in die China-Kohorte randomisiert wurden, sollten gemäß den Angaben im Studienprotokoll auch in die Auswertungen für die globale Kohorte eingehen. Der finale Studienbericht als auch ein Addendum zum Studienbericht sowie die Ergebnisse in Modul 4 A enthalten die Ergebnisse der globalen Kohorte jedoch unter Ausschluss der chinesischen Patientinnen und Patienten. Der pU weicht somit von seiner Studienplanung ab. Der pU nennt keine Gründe für den Ausschluss chinesischer Patientinnen und Patienten. Auch macht der pU keine Angaben dazu, ob für die China-Kohorte bereits Ergebnisse vorliegen. Die Population der chinesischen Patientinnen und Patienten ist grundsätzlich relevant für die vorliegende Nutzenbewertung.

Für die globale Kohorte ist unklar, wie viele bereits rekrutierte chinesische Patientinnen und Patienten aus den Auswertungen ausgeschlossen wurden. Bezogen auf die Planung (1000 Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte und maximal zusätzlich 180 chinesische Patientinnen und Patienten) fehlen insgesamt maximal Daten von 15 % aller eingeschlossener Patientinnen und Patienten. In der vorliegenden Datensituation wird es als vertretbar angesehen, die globale Kohorte ohne chinesische Patientinnen und Patienten heranzuziehen.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

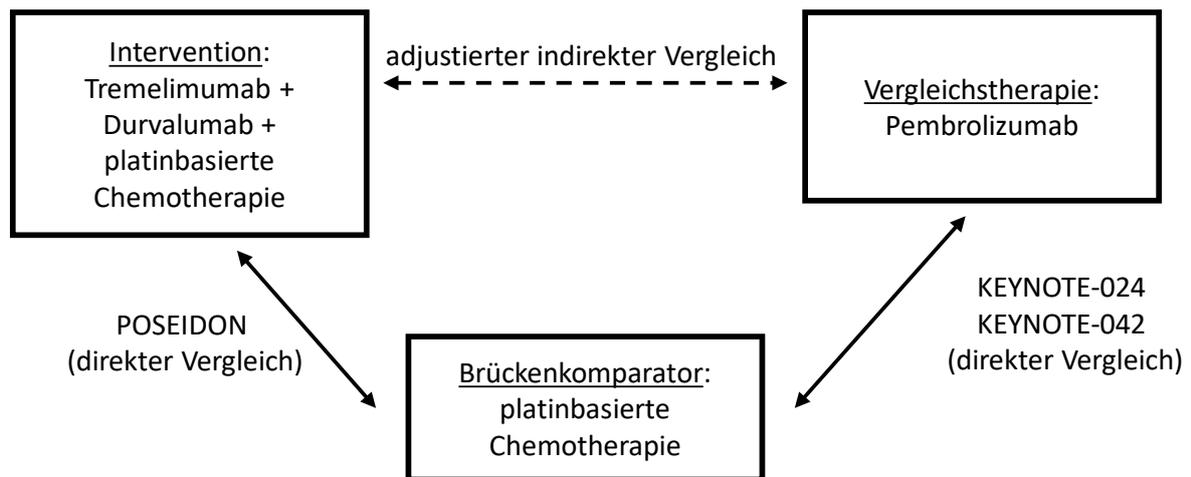


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %)

### I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tremelimumab+ Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
POSEIDON	RCT, offen, parallel	Erwachsene <sup>b</sup> mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV), bestätigtem PD-L1- exprimierenden Tumor, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK- Translokation, ECOG- PS $\leq 1$ , ohne vorangegangene systemische Therapie (Erstlinienbehandlung) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 338)</li> <li>▪ Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 338)<sup>d</sup></li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 337)</li> </ul> <p>davon relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (n = 101)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (n = 97)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn</li> <li>▪ Behandlung: bis zur Krankheitsprogression<sup>e</sup>, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</li> <li>▪ Beobachtung<sup>f</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod</li> </ul>	<p>142 Zentren in: Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Hong Kong, Japan, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam</p> <p>06/2017–laufend<sup>g</sup></p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24.07.2019 (finale Analyse für PFS)</li> <li>▪ 12.03.2021 (finale Analyse für OS)<sup>h</sup></li> <li>▪ 25.10.2021<sup>i</sup></li> <li>▪ 11.03.2022<sup>j</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: PFS, Gesamtüberleben</li> <li>▪ sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
KEYNOTE-024	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS ≥ 50 %) <sup>k</sup> ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie <sup>l</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab (N = 154)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 151)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn</li> <li>▪ Behandlung: bis zur Progression (oder darüber hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert), inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab<sup>m</sup></li> <li>▪ Beobachtung: endpunktspezifisch<sup>f</sup>, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod</li> </ul>	<p>142 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, USA</p> <p>09/2014–05/2016<sup>n</sup></p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 09.05.2016</li> <li>▪ 10.07.2017 (finale Gesamtüberleben-Analyse)</li> <li>▪ 01.06.2020: (5-Jahres-Gesamtüberleben-Analyse)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: PFS</li> <li>▪ sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
KEYNOTE-042	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, PD-L1- exprimierende Tumoren (TPS $\geq 1\%$ ), ohne EGFR- Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS $\leq 1$ , ohne vorangegangene systemische Therapie <sup>l</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab (N = 637)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 637)</li> </ul> davon relevante Teilpopulation <sup>k</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab (n = 299)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (n = 300)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn</li> <li>▪ Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab<sup>m</sup></li> <li>▪ Beobachtung: endpunktspezifisch<sup>f</sup>, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod</li> </ul>	196 Zentren in: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam  11/2014–09/2022  Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 26.02.2018</li> <li>▪ 04.09.2018 (finale PFS- Analyse)</li> </ul>	primär: Gesamtüberleben  sekundär: UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- Population design	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
	<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. <math>\geq</math> 18 Jahre; für Patientinnen und Patienten in Japan <math>\geq</math> 20 Jahre</p> <p>c. ohne vorangehende Chemotherapie oder andere systemische Therapien des metastasierten NSCLC</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit bestätigter radiologischer Progression, die nach Ansicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin einen Nutzen aus der Behandlung ziehen, konnten Durvalumab als Monotherapie weiter erhalten; es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach der Progression weiter behandelt wurden.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. geplantes Studienende gemäß Angaben des pU in Modul 4 A: 28.05.2025</p> <p>h. geplant nach 532 Todesfällen in der Gesamtpopulation der beiden Studienarme Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie</p> <p>i. nicht präspezifizierter Datenschnitt (siehe Abschnitt I 3.1.2, nachfolgender Text)</p> <p>j. nicht präspezifizierter Datenschnitt (siehe Abschnitt I 3.1.2, nachfolgender Text); nach der prädefinierten finalen OS-Analyse vom 12.03.2021 wurde mit der Protokoll Version 6 vom 09.07.2021 aufgenommen, nachträglich eine Follow-up-Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben (ungefähr 1 Jahr nach der prädefinierten Analyse) durchzuführen; die Auswertung der erhobenen Daten zum Datenschnitt 11.03.2022 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht als prädefiniert angesehen (siehe nachfolgender Fließtext zu Datenschnitten).</p> <p>k. Patientinnen und Patienten mit PD-L1 hoch-exprimierendem NSCLC, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation (WT; TPS <math>\geq</math> 50 %, PD-L1 Immunhistochemie-Test 22C3-Test)</p> <p>l. ohne vorangehende systemische Therapie des metastasierten NSCLC-Stadiums (KEYNOTE-024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium (KEYNOTE-042)</p> <p>m. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes neu beginnen („second course phase“). Es ist davon auszugehen, dass in der gesamten Studienpopulation nur &lt; 5 % der Patientinnen und Patienten (KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) die „second course phase“ erreicht haben.</p> <p>n. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (09.05.2016) beendet. Dieser 2. Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p>				

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %) (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Studien- design</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; WT: Wildtyp						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
POSEIDON	<p><u>platteneitheliale und nicht platteneitheliale Histologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tremelimumab<sup>a</sup> 75 mg/kg KG i. v. 4 Zyklen à 3 Wochen (Woche 0, 3, 6 und 9, jeweils an Tag 1), sowie eine 5. Dosis in Woche 16 (parallel zur Durvalumabgabe)</li> <li>+</li> <li>▪ Durvalumab<sup>a</sup> 1500 mg/kg KG i. v. 4 Zyklen à 3 Wochen (Woche 0, 3, 6 und 9, jeweils an Tag 1), sowie alle 4 Wochen ab Zyklus 5 (Woche 12)</li> <li>+</li> </ul> <p>histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie<sup>b</sup> für 4 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>platteneitheliale und nicht platteneitheliale Histologie:</u> nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 8, 15 jedes 21-Tage-Zyklus und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ <u>platteneitheliale Histologie<sup>d</sup>:</u> Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oder 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage-Zyklus und Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus oder Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oder 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage-Zyklus und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ <u>nicht platteneitheliale Histologie<sup>d</sup>:</u> Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus oder Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. und Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> </ul> <p>Bei Abbruch von Tremelimumab ± Durvalumab oder Chemotherapie konnte die jeweils andere Komponente weiter verabreicht werden.</p> <p><u>Re-Treatment<sup>e</sup>:</u> Patientinnen und Patienten, die nach 5 Zyklen unter der fortgeführten Durvalumabmonotherapie einen radiologischen Progress hatten und nach Ansicht der Prüferin bzw. des Prüfers weiterhin von der Behandlung profitieren, konnten ein Re-Treatment mit Tremelimumab + Durvalumab erhalten.</p>	<p>histologieabhängige platinbasierte Chemotherapie<sup>b</sup> für 4 Zyklen<sup>f</sup> à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>platteneitheliale und nicht platteneitheliale Histologie:</u> nab-Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1, 8, 15 jedes 21-Tage-Zyklus und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ <u>platteneitheliale Histologie<sup>d</sup>:</u> Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oder 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage-Zyklus und Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus oder Gemcitabin 1000 mg/m<sup>2</sup> oder 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 und Tag 8 jedes 21-Tage-Zyklus und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> <li>▪ <u>nicht platteneitheliale Histologie<sup>d</sup>:</u> Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. und Carboplatin (AUC 5 oder 6) i. v. jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus oder Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. und Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. jeweils an Tag 1 jedes 21-Tage-Zyklus</li> </ul>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorhistologie, die Pemetrexed als Chemotherapie erhalten haben und keine Krankheitsprogression hatten, konnte ab Zyklus 5 (Woche 12) im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus (alle 4 Wochen im Interventionsarm und alle 3 oder 4 Wochen im Vergleichsarm) durchgeführt werden.</p>	
	<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisanpassungen waren nur für die Chemotherapie gemäß Fachinformation bzw. lokalen Standards erlaubt, Dosisreduktion von Durvalumab oder Tremelimumab war nicht erlaubt</li> <li>▪ Therapieunterbrechung aufgrund von Toxizität war möglich</li> </ul>	
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie oder eine andere systemische Therapie für das metastasierte NSCLC<sup>§</sup></li> <li>▪ immunvermittelte Therapie (z. B.: andere anti-CTLA-4, anti-PD-1- und anti-PD-L2-Antikörper)</li> <li>▪ Strahlentherapie<sup>h</sup></li> </ul>	
	<p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie, biologische oder Hormontherapie <u>nur für den Behandlungsarm Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</u></li> <li>▪ Immunsuppressiva (z. B. systemische Kortikosteroide in einer Dosis &gt; 10 mg Prednison oder Äquivalent)</li> <li>▪ Sunitinib</li> <li>▪ EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
KEYNOTE-024	Pembrolizumab 200 mg i. v. am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>platinbasierte Kombinationschemotherapie<sup>b</sup> für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</p> <p>Gemcitabin 1250 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Pemetrexed oder Paclitaxel + Carboplatin, war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v. am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers</p>
	<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt</li> </ul>	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC</li> <li>▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpointinhibitoren</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Immuntherapien als Pembrolizumab</li> <li>▪ andere Chemotherapien</li> <li>▪ operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie</li> <li>▪ Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren<sup>i</sup></li> </ul>	
KEYNOTE-042	Pembrolizumab 200 mg, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie<sup>b</sup> für 4 bis maximal 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u>  nur nicht plattenepithelial:  Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  +  Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  nicht plattenepithelial und plattenepithelial:  Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus  +  Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u>  nur nicht plattenepithelial:  nach mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Kombinationschemotherapie war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden)</li> <li>▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt</li> </ul> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierten Erkrankung erfolgt sein</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium</li> <li>▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpointinhibitoren</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Chemo- oder Immuntherapien</li> <li>▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle</li> <li>▪ Strahlentherapie</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe</li> <li>▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie</li> </ul>	
	<p>a. gewichtsabhängige Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht <math>\leq 30</math> kg: 20 mg/kg KG für Durvalumab und 1 mg/kg KG für Tremelimumab bis ein Gewicht von <math>&gt; 30</math> kg erreicht wird</p> <p>b. Die platinbasierte Kombinationschemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt patientenindividuell ausgewählt.</p> <p>c. Bei Abbruch der platinbasierten Chemotherapie aufgrund von Toxizitäten, welche auf die Behandlung zurückzuführen sind, konnte nach Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eine Therapie mit Durvalumab bzw. Durvalumab + Tremelimumab fortgesetzt werden (sofern UE Grad <math>\leq 2</math>)</p> <p>d. Patientinnen und Patienten konnten aufgrund von Unverträglichkeiten zu jedem Zeitpunkt zwischen einer Cisplatin-Therapie und einer Carboplatin-Therapie wechseln.</p> <p>e. 11 Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation im Interventionsarm erhielten zum finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 ein Re-Treatment</p> <p>f. Gabe der Chemotherapie war bis zu 6 Zyklen möglich, wenn dies nach dem Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes klinisch indiziert war.</p> <p>g. Patientinnen und Patienten, die zuvor eine platinhaltige adjuvante neoadjuvante oder definitive Chemostrahlentherapie bei fortgeschrittener Erkrankung erhalten haben, wurden in die Studie eingeschlossen, wenn eine Progression <math>&gt; 12</math> Monate nach Ende der letzten Therapie eingetreten ist.</p> <p>h. ausgenommen war eine definitive Bestrahlung <math>\geq 12</math> Monate vor Studieneinschluss, eine palliative Bestrahlung des Gehirns mit entsprechenden Kriterien für Stabilität oder Fehlen von Symptomen, sowie eine palliative Bestrahlung schmerzhafter Knochenläsionen (die maximal 30 % des Knochenmarks ausmachen)</p> <p>i. Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag.</p> <p>AUC: Area under the Curve; CD137: Cluster of Differentiation 137; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; i. v: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RANK-L: Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

## Studiendesign

### **Studie mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: POSEIDON**

Die Studie POSEIDON ist eine offene 3-armige RCT zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV) ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression aufwiesen. Die Einschlusskriterien umfassten darüber hinaus Patientinnen und Patienten in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS  $\leq$  1) und keiner Möglichkeit einer kurativen Operation oder Bestrahlung. Eine vorangegangene Chemotherapie oder andere systemische Therapien für das metastasierte NSCLC waren nicht erlaubt. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie oder Patientinnen und Patienten mit bekannter KRAS-Mutation des Tumors war eine EGFR- und ALK-Testung nicht erforderlich.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde unter Verwendung des SP263-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

In die Studie POSEIDON wurden insgesamt 1013 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 entweder einer Behandlung mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338), Durvalumab + platinbasierter Chemotherapie (N = 338) oder platinbasierter Chemotherapie (N = 337) zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Status ( $\geq$  50 %, < 50 %), Krankheitsstadium (IVA, IVB) und Tumorphistologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur die Arme Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie relevant.

Die Gabe von Tremelimumab und Durvalumab in Kombination mit der platinbasierten Chemotherapie entspricht weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen [32,33]. Zur Behandlung von Durvalumab über den Progress hinaus siehe nachfolgender Fließtext.

Im Vergleichsarm wurde die platinbasierte Chemotherapie 4-6 Zyklen im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers verabreicht. Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren in beiden Armen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin und bei plattenepitheliale NSCLC Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin. Darüber hinaus konnte unabhängig von der Histologie des Tumors nab-Paclitaxel + Carboplatin verabreicht werden. Die Wahl erfolgte patientenindividuell vor Randomisierung von der Prüferin bzw. dem Prüfer. Die platinbasierten Chemotherapien wurden weitestgehend gemäß den Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen [34-38] bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) verabreicht. Gemcitabin

konnte in einer Dosierung von 1000 oder 1250 mg verabreicht werden, die Fachinformation sieht in Kombination mit Cisplatin jedoch nur eine Dosierung von 1000 mg vor. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Art der Therapie im Vergleichsarm finden sich in Tabelle 12.

Bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, die Pemetrexed als Chemotherapie erhalten haben und keine Krankheitsprogression hatten, konnte ab Zyklus 5 (Woche 12) im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes in beiden Studienarmen eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (alle 4 Wochen im Interventionsarm und alle 3 oder 4 Wochen im Vergleichsarm) durchgeführt werden.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Unter eingeschränkten Bedingungen konnten Patientinnen und Patienten mit radiologischer Progression, die nach Ansicht der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt weiterhin von der Behandlung profitieren, Durvalumab als Monotherapie weiter erhalten. In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten über die Progression hinaus mit einer Durvalumab Monotherapie behandelt wurden. Darüber hinaus konnten Patientinnen und Patienten, die nach 5 Zyklen unter der fortgeführten Durvalumabmonotherapie einen Progress hatten und die nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes weiterhin von der Behandlung profitieren, ein „Re-Treatment“ mit Tremelimumab + Durvalumab erhalten. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A betraf dies 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der Studie. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm in den Interventionsarm war nicht erlaubt. Hinsichtlich der Gabe von Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### *Relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON für Fragestellung 1*

Die für die vorliegende Fragestellung 1 relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors  $\geq 50\%$  (101 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 97 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

#### **Studien mit Pembrolizumab: KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042**

##### *KEYNOTE-024*

Bei der Studie KEYNOTE-024 handelt es sich – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A17-06, A19-30 und A21-69 beschrieben [14,16,18] – um eine offene RCT zum

Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

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

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [39]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen. In der Studie KEYNOTE-024 wurde diese in der gesamten Studienpopulation von keiner Patientin bzw. keinem Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Chemotherapien wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen [34-38,40] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) verabreicht. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE-024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Art der Chemotherapie im Vergleichsarm finden sich in Tabelle 12.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Die Zulassung von Pembrolizumab sieht diese Behandlungsoption nach vorheriger Chemotherapie vor. Darüber hinaus gab es keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien.

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

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Population der Studie KEYNOTE-024 umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten.

#### *KEYNOTE-042*

Die Studie KEYNOTE-042 ist – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A19-30, A19-31 und A21-69 beschrieben [16,18,25] – eine offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (platteneithelial, nicht platteneithelial), PD-L1-Expression ( $\geq 50\%$ , 1 bis 49%) und geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien). In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1  $\geq 1\%$  exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Welche Behandlungsoption (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) für eine Patientin bzw. einen Patienten im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einer Prüferin bzw. einem Prüfer patientenindividuell entschieden, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage kam.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [39]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen. In der Studie KEYNOTE-042 wurden diese in der gesamten Studienpopulation nur von etwa 7% der Patientinnen und Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß den Anforderungen der Fachinformationen [34,37,40] bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) verabreicht. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE-042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer

Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Art der Therapie im Vergleichsarm finden sich in Tabelle 12.

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

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Ein Wechsel der Behandlung nach Krankheitsprogress von der Vergleichstherapie zu einer Pembrolizumab-Monotherapie war nicht explizit Teil des Studiendesigns.

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

#### Relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors  $\geq 50\%$  (299 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumabarm und 300 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

#### **Datenschnitte**

Es werden von allen 3 Studien (POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) die präspezifizierten Datenschnitte zur Bewertung herangezogen.

#### **Studie POSEIDON**

Für die Studie POSEIDON legt der pU in Modul 4 A Ergebnisse je nach patientenrelevantem Endpunkt zu 3 verschiedenen Datenschnitten vor:

- Datenschnitt vom 12.03.2021: für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Datenschnitt vom 25.10.2021: für die Endpunkte zu UEs, Abbruch wegen UE, und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Datenschnitt vom 11.03.2022: für die Endpunkte zu Gesamtüberleben und zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs)

Eine Erläuterung oder Begründung für die Wahl unterschiedlicher Datenschnitte für die Auswertung der verschiedenen Endpunkte legt der pU in Modul 4 A nicht vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 12.03.2021 herangezogen. Dies ist darin begründet, dass dieser Datenschnitt gemäß den Angaben in den Studienunterlagen den prädefinierten finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben darstellt. Entsprechend sind im Studienbericht für den Endpunkt Gesamtüberleben (sowie zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung) die Ergebnisse dieses Datenschnitts enthalten. Auch im European Public Assessment Report (EPAR) wird ausschließlich der Datenschnitt vom 12.03.2021 für das Gesamtüberleben herangezogen und es finden sich keine Informationen zu geforderten oder geplanten weiteren Datenschnitten [9].

Für die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu den beiden Datenschnitten vom 25.10.2021 (für [schwere] UEs und Abbruch wegen UEs) und vom 11.03.2022 (Gesamtüberleben und SUEs) geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass diese vorab geplant waren oder welchen konkreten Auslöser es für diese nachträglichen Datenschnitte gab.

Für den Datenschnitt vom 11.03.2022 ist anzumerken, dass dieser 1 Jahr nach dem prädefinierten finalen Datenschnitt für das Gesamtüberleben (12.03.2021) erfolgte und die Ergebnisse für das Gesamtüberleben und zu SUEs in einem Addendum zum Studienbericht (vom 25.05.2022) vorliegen. In der Version 6 des Studienprotokolls vom 09.07.2021, also nach dem Datenschnitt der finalen Analyse, wurde zwar neu aufgenommen, dass das Gesamtüberleben ungefähr 1 Jahr nach dem finalen Datenschnitt nachbeobachtet werden soll. Ob und zu welchem Zeitpunkt die erhobenen Daten dieses Endpunkts oder weiterer Endpunkte (wie bspw. SUEs) jedoch ausgewertet werden sollen, geht aus den Angaben nicht hervor.

#### **Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042**

Für die Studie KEYNOTE-024 wird die 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 herangezogen. Nach diesem Datenschnitt wurde aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab im Gesamtüberleben allen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm angeboten, auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab zu wechseln.

Für die Studie KEYNOTE-042 wird die 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 herangezogen, da die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt final waren.

#### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>	
POSEIDON	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ bis maximal Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, PGIC)	▪ bis zur 2. Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat) ▪ bis zur 2. Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis zur 2. Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer PRO-CTCAE) PRO-CTCAE	▪ bis 90 Tage nach Abbruch der Studienmedikation ▪ bis zur 2. Krankheitsprogression oder Tod (je nachdem, was zuerst eintrat)
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>	
KEYNOTE-024	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsende vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsende vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie
Nebenwirkungen UEs SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE-042	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod
Morbidität	▪ nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
Nebenwirkungen	
UEs	▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat)
SUEs und immunvermittelte UEs	▪ bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat)
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PGIC: Patient Global Impression of Change; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala	

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 erhoben. Die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte sind in beiden Studien systematisch verkürzt. In der Studie POSEIDON wurden diese bis zur 2. Krankheitsprogression, in der Studie KEYNOTE-024 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. bei Behandlungsende vor Progression bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind in allen 3 Studien ebenfalls systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage in der Studie POSEIDON bzw. 30 Tage [UE] oder 90 Tage [SUEs] in den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042) erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studien mit Pembrolizumab			
	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 101	N <sup>a</sup> = 97	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 151	N <sup>a</sup> = 299	N <sup>a</sup> = 300
Alter [Jahre]						
MW (SD)	62 (9)	63 (9)	64 (10)	65 (10)	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	62 [34; 81]	64 [39; 80]	65 [33; 90]	66 [8; 85]	65 [33; 90]	66 [38; 85]
Geschlecht [w / m], %	27 / 73	29 / 71	40 / 60	37 / 63	31 / 69	30 / 70
Abstammung, n (%)						
weiß	55 (54)	44 (45)	125 (81)	126 (83)	k. A.	k. A.
asiatisch	32 (32)	45 (46)	25 (16)	21 (14)	k. A.	k. A.
andere	14 (14)	8 (8)	2 (1) <sup>b</sup>	4 (3) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.
unbekannt	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	k. A.	k. A.
geographische Region, n (%)						
Europa	41 (41)	35 (36)	k. A.	k. A.	71 (24)	66 (22)
Rest der Welt	60 (59)	62 (64)	k. A.	k. A.	228 (76)	234 (78)
Raucherstatus, n (%)						
aktiv	19 (19)	17 (18)	34 (22)	31 (21)	57 (19)	59 (20)
ehemalig	58 (57)	58 (60)	115 (75)	101 (67)	178 (60)	174 (58)
niemals	24 (24)	21 (22)	5 (3)	19 (13)	64 (21)	67 (22)
fehlend	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studien mit Pembrolizumab			
	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 101	N <sup>a</sup> = 97	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 151	N <sup>a</sup> = 299	N <sup>a</sup> = 300
ECOG-PS, n (%)						
0	30 (30)	37 (38)	54 (35)	53 (35)	96 (32)	91 (30)
1	71 (70)	59 (61)	99 (64)	98 (65)	203 (68)	209 (70)
unbekannt	0 (0)	1 (1)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0(0)
Histologie, n %						
plattenepithelial	36 (36)	32 (33)	29 (19)	27 (18)	107 (36)	114 (38)
nicht plattenepithelial	65 (64)	64 (66)	125 (81)	124 (82)	192 (64)	186 (62)
fehlend	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hirnmetastasen, n (%)	10 (10)	11 (11)	18 (12)	10 (7)	19 (6)	15 (5)
Krankheitsstadium, n (%)						
IIIB	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
IV	100 (100) <sup>b</sup>	96 (99) <sup>b</sup>	153 (99)	150 (99)	k. A.	k. A.
IVA	48 (48)	46 (47)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
IVB	53 (52)	50 (52)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
fehlend	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Krankheitsstatus, n (%)						
lokal fortgeschritten	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.	27 (9)	35 (12)
metastasiert	101 (100)	96 (99)	k. A.	k. A.	272 (91)	265 (88)
fehlend	0 (0)	1 (1)	k. A.	k. A.	0 (0)	0 (0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studien mit Pembrolizumab			
	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 101	N <sup>a</sup> = 97	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 151	N <sup>a</sup> = 299	N <sup>a</sup> = 300
Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn, MW (SD) bzw. Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Metastasierung, n (%)						
M0	11 (11)	1 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	k. A.	k. A.
M1	3 (3)	2 (2)	29 (19)	34 (23)	k. A.	k. A.
M1A	36 (36)	35 (36)	47 (31)	41 (27)	k. A.	k. A.
M1B	18 (18)	17 (18)	77 (50)	74 (49)	k. A.	k. A.
M1C	33 (33)	41 (42)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
MX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	k. A.	k. A.
fehlend	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate]						
MW (SD)	k. A.	k. A.	5,7 (13,4)	6,2 (23,7)	k. A.	k. A.
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	1,7 [0,7; 114,8]	1,7 [0,5; 230,8]	k. A.	k. A.
vorangegangene Therapien, n (%)						
adjuvant	k. A.	k. A.	6 (4)	3 (2)	8 (3)	4 (1)
neoadjuvant	k. A.	k. A.	3 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (2)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studien mit Pembrolizumab			
	POSEIDON		KEYNOTE-024		KEYNOTE-042	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie	Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 101	N <sup>a</sup> = 97	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 151	N <sup>a</sup> = 299	N <sup>a</sup> = 300
vorangegangene Radiotherapien, n (%)	12 (12)	8 (8)	k. A.	k. A.	40 (13)	39 (13)
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	83 (84)	92 (99) <sup>d</sup>	80 (52)	106 (70)	217 (73)	194 (65)
Studienabbruch, n (%) <sup>e</sup>	71 (70)	87 (90)	47 (31)	69 (46)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studie POSEIDON (Datenschnitt 21.03.2021): Verschlechterung der Erkrankung (57,6 % vs. k. A.), unerwünschtes Ereignis (21,2 % vs. k. A.), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (4,0 % vs. k. A.)</li> <li>▫ Studie KEYNOTE-024: Krankheitsprogression (33,1 % vs. 46 %), unerwünschtes Ereignis (11,0 % vs. 10,7 %), Tod (3,9 % vs. 6 %), Entscheidung der Prüferin bzw. des Prüfers (&lt;1 % vs. 4,7 %), Behandlung abgeschlossen (0 % vs. 19,3 %)</li> <li>▫ Studie KEYNOTE-042: radiologische Progression (42,3 vs. 36,7 %), unerwünschte Ereignisse (20,5 % vs. 15,7 %), klinische Progression (7,7 % vs. 9,8 %)</li> </ul> <p>d. beinhaltet vermutlich auch den Abbruch von Pemetrexed als Erhaltungstherapie; Patientinnen und Patienten, die die maximale Gabe an Chemotherapien erreicht haben und kein Pemetrexed erhalten, wurden vermutlich auch als Therapieabbrecher gezählt</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studie POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021): bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 99; Vergleichsarm N = 93): Tod (69,3 % vs. 83,5 %), Rückzug der Einwilligungserklärung der Patientin bzw. des Patienten (1,0 % vs. 6,2 %)</li> <li>▫ Studie KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042: k. A.</li> </ul> <p>ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>						

Nicht für alle interessierenden Patientencharakteristika liegen für alle 3 Studien Angaben vor. Dennoch werden aufgrund der vorliegenden Informationen die Populationen sowohl zwischen den Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der für die Bewertung herangezogenen Teilpopulationen der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 waren im Median je nach Studie und Studienarm zwischen ca. 62 und 66 Jahre alt und überwiegend männlich. Die Patientinnen und Patienten befanden sich nahezu alle im Krankheitsstadium IV (POSEIDON, KEYNOTE-024) bzw. im metastasierten Stadium (KEYNOTE-042). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen war zwischen den Studien vergleichbar und lag je nach Studie und Studienarm zwischen 5 % und 12 %.

In der Studie POSEIDON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung bei ca. 50 %, in der Studie KEYNOTE-024 bei ca. 80 %; für die Studie KEYNOTE-042 liegt keine Angabe zur Abstammung für die relevante Teilpopulation vor. Im Gegensatz zu Fragestellung 2 zeigen sich keine Hinweise auf eine relevante bzw. qualitative Effektmodifikation bezüglich dieses Merkmals in den Studien (zur näheren Erläuterung siehe Abschnitt I 3.1.3).

Insgesamt sind die Patientenpopulationen der 3 Studien bezüglich der Patientencharakteristika hinreichend vergleichbar und damit bezüglich der Ähnlichkeitsprüfung für einen indirekten Vergleich geeignet.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien ergibt sich aus den unterschiedlichen Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie im jeweiligen Vergleichsarm. Dieser Aspekt wird im Abschnitt I 3.1.3 bei der Beschreibung der Ähnlichkeit des Brückenkomparators einer platinbasierten Kombinationschemotherapie zwischen den Studien adressiert.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Behandlungskomponente / Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)</b>	N <sup>a</sup> = 99	N <sup>a</sup> = 93
Behandlungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Gesamt		
Median [Min; Max]	7,4 [0,2; 43,7]	4,1 [0,2; 34,5]
Mittelwert (SD)	13,7 (12,5)	5,5 (5,8)
Tremelimumab		
Median [Min; Max]	4,6 [0,2; 8,3]	–
Mittelwert (SD)	4,3 (1,5)	–
Durvalumab		
Median [Min; Max]	7,4 [0,2; 43,7]	–
Mittelwert (SD)	13,6 (12,5)	–
platinbasierte Chemotherapie		
Median [Min; Max]	3,7 [0,2; 43,7]	4,1 [0,2; 34,5]
Mittelwert (SD)	9,1 (11,1)	5,5 (5,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		k. A. <sup>d</sup>
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	8,4 [0,1; 42,9]	4,7 [0; 33,4]
Mittelwert (SD)		k. A.
Gesundheitszustand (PGIC) <sup>e</sup>		
Median [Min; Max]	9 [0,7; 42,9]	5,9 [0,7; 33,4]
Mittelwert (SD)		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	8,4 [0,1; 42,9]	4,7 [0; 33,4]
Mittelwert (SD)		k. A.
Nebenwirkungen		
		k. A. <sup>f</sup>

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Behandlungskomponente / Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)</b>	N <sup>a</sup> = 154	N <sup>a</sup> = 150
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	7,0 [0,0; 18,7]	3,5 [0,0; 16,8]
Mittelwert (SD)	6,8 (4,8)	4,0 (3,5)
Beobachtungsdauer		k. A.
<b>KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018)</b>	N <sup>a</sup> = 299	N <sup>a</sup> = 300
Behandlungsdauer		k. A.
Beobachtungsdauer		k. A.
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben des pU beziehen sich auf Wochen, dargestellt sind eigene Berechnungen in Monaten</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensurierung.</p> <p>d. keine Angabe für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021; zum Datenschnitt 11.03.2022: Median [Min; Max] (Interventionsarm vs. Vergleichsarm): 15,93 [0,3; 55,8] vs. 10,61 [0; 55,8] Monate</p> <p>e. Angaben beziehen sich auf 96 (Interventionsarm) vs. 80 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten.</p> <p>f. keine Angabe für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021; zum Datenschnitt 25.10.2021: Median [Min; Max] (Interventionsarm vs. Vergleichsarm): 9 [0,3; 55,6] vs. 5,7 [0,2; 46,6] Monate; die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Zeitpunkt des Eintretens der nachfolgenden Daten: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie oder Datum des Todes.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand-1; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire - Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire - Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Angaben zu Behandlungsdauern liegen lediglich für die beiden Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 vor. In der Studie POSEIDON bzw. KEYNOTE-024 war die gesamte Behandlungsdauer im Median im Interventionsarm ca. 1,8 (Studie POSEIDON) bzw. 2-mal (Studie KEYNOTE-024) so lang wie im jeweiligen Vergleichsarm. Die Behandlungsdauern der Interventionsarme bzw. der Vergleichsarme waren zwischen den Studien jeweils vergleichbar. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Angaben zur Behandlungsdauer vor.

Angaben zu Beobachtungsdauern liegen lediglich für die Studie POSEIDON vor, jedoch nur für die patientenberichteten Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsgezogene

Lebensqualität. Für die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 fehlen jegliche Angaben zur Beobachtungsdauer für alle patientenrelevanten Endpunkte.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Studie POSEIDON waren die Beobachtungsdauern im Interventionsarm 1,5- bis 1,8-fach mal so lang im Vergleichsarm.

Für das Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern für den herangezogenen Datenschnitt vom 12.03.2021 vor. Dies hat für den indirekten Vergleich der 3 Studien jedoch keine Konsequenzen. Unter der Annahme proportionaler Hazards wirkt sich die Beobachtungsdauer im Fall des hier für den indirekten Vergleich gewählten Analyse-Verfahrens (Cox-Proportional-Hazards-Modell) nicht auf die Punktschätzung des Effekts für das Gesamtüberleben aus. Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer der Studie POSEIDON sowie für die Studie KEYNOTE-024 anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UEs geplant 90 Tage (Studie POSEIDON) bzw. 30 Tage (Studie KEYNOTE-024) bzw. SUEs 90 Tage (beide Studien) nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Somit sind analog zu den betrachteten Unterschieden in den Behandlungsdauern auch die Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungen in beiden Studien länger im Interventionsarm verglichen mit dem Vergleichsarm.

Insgesamt kann in Bezug auf die Behandlungsdauer die Ähnlichkeit der Studie KEYNOTE-042 zu den beiden weiteren Studien sowie in Bezug auf die Beobachtungsdauer die Ähnlichkeit der 3 Studien untereinander wegen der fehlenden Angaben nicht untersucht werden. Für die Nebenwirkungen liegen in den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 jedoch ähnliche Behandlungsdauern und somit ähnliche Nachbeobachtungszeiten vor. Daher ist bei diesen beiden Studien von vergleichbaren Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungen auszugehen.

### **Folgetherapien**

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)</b>	N = 99	N = 93
Gesamt	34 (34,3)	61 (65,6)
Systemische Therapie	28 (28,3)	58 (62,4)
Chemotherapie	26 (26,3)	32 (34,4)
Immuntherapie	3 (3,0)	37 (39,8)
zielgerichtete Therapie	5 (5,1)	4 (4,3)
Strahlentherapie	11 (11,1)	15 (16,1)
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)</b>	154	151
Gesamt <sup>a</sup>	35 (22,7)	91 (60,3) <sup>b</sup>
Wechsel zu Pembrolizumab	n. z.	66 (43,7)
<b>KEYNOTE-042</b>	k. A. <sup>c</sup>	
a. Es liegen keine Angaben zur Art der Therapie vor. b. eigene Berechnung c. Es liegen nur Angaben zur Gesamtpopulation vor. Angaben zur relevanten Teilpopulation mit einer PD-L1-Expression des Tumors $\geq$ 50 % fehlen.  k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der relevanten Teilpopulation Studie POSEIDON erhielten 34 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 66 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. Von diesen erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie. Im Vergleichsarm erhielten 40 % der Patientinnen und Patienten als Folgetherapie eine Immuntherapie, darunter am häufigsten Pembrolizumab als Monotherapie (n = 17, 18,3 % bezogen auf die relevante Teilpopulation). Zielgerichtete Therapien wurden in beiden Studienarmen bei ca. 5 % (bezogen auf die relevante Teilpopulation) eingesetzt.

Vergleichende Angaben zu Folgetherapien für die relevanten Teilpopulationen liegen lediglich für die Studie POSEIDON und die Studie KEYNOTE-024 vor. Aus den vorliegenden Angaben zu Folgetherapien ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien zwischen den Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 im Interventionsarm etwas höher in der Studie POSEIDON (34 % vs. 23 %) und im Vergleichsarm in ähnlicher

Größenordnung (66 % vs. 60 %) liegt. Vollständige Angaben zur Art der Therapie liegen jedoch ausschließlich für die Studie POSEIDON vor. Für die Studie KEYNOTE-024 geht aus den vorliegenden Angaben lediglich hervor, dass von den 91 Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie 66 Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt sind.

Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Angaben zu Folgetherapien der relevanten Teilpopulation vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % (N = 240) und im Vergleichsarm bei 44,0 % (N = 280). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Aufgrund der unvollständigen Angaben zu Folgetherapien in den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 kann die Ähnlichkeit dieser Studien mit der Studie POSEIDON hinsichtlich der Folgetherapien nicht ausreichend eingeschätzt werden. Insgesamt wird die ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien bezüglich der Folgetherapien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs jedoch nicht grundsätzlich infrage gestellt.

### **I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich**

Nachfolgend werden zentrale Aspekte die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffend über die in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

#### **Studiendesign**

Die 3 eingeschlossenen Studien sind multizentrische offene RCTs mit vergleichbarem Studiendesign und vergleichbaren Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7).

Die Zeiträume der Studiendurchführung unterscheiden sich geringfügig, stellen jedoch die Vergleichbarkeit der Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht grundsätzlich infrage. Die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 wurden im September bzw. November 2014 begonnen und die in der vorliegenden Bewertung betrachteten Datenschnitte sind aus den Jahren 2016 (Studie KEYNOTE-024) bzw. 2018 (Studie KEYNOTE-042). Die Studie POSEIDON startete im Jahr 2017 mit herangezogenem Datenschnitt aus dem Jahr 2021. Zur Vergleichbarkeit der Beobachtungsdauern der 3 Studien siehe Erläuterung unterhalb Tabelle 10 in Abschnitt I 3.1.2.

#### **Patientencharakteristika**

Angaben zu Patientencharakteristika der 3 Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 sind Tabelle 9 zu entnehmen. Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der 3 Studien sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend vergleichbar. Der

Anteil Patientinnen und Patienten weißer Abstammung in der Studie POSEIDON ist verglichen mit dem Anteil in der Studie KEYNOTE-024 wesentlich niedriger (ca. 50 % vs. ca. 80 %). Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Angaben zur Abstammung für die relevante Teilpopulation vor. Aufgrund dieser unterschiedlichen Anteile wurde für die Ähnlichkeitsprüfung die Relevanz des Merkmals Abstammung dahin gehend geprüft, ob es ein relevanter Effektmodifikator in den relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 ist.

Für die Studie POSEIDON liegen für die relevante Teilpopulation keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Abstammung vor, wohl aber für das Merkmal Region mit den Kategorien Europa / Nordamerika versus Rest der Welt. Dass keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Abstammung vorliegen, ist nicht adäquat, zumal der pU diese für Fragestellung 2 vorlegt und dieses Merkmal in der Studie POSEIDON präspezifiziert war. Das Merkmal Region kann jedoch in der vorliegenden Datensituation als Annäherung für das Merkmal Abstammung zur Untersuchung auf Effektmodifikation herangezogen werden. Zu dem vom pU betrachteten Datenschnitt vom 11.03.2022 – zum in der Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt vom 12.03.2021 liegen keine Subgruppenanalysen vor – zeigt sich keine relevante Effektmodifikation für das Gesamtüberleben zwischen Patientinnen und Patienten aus Europa/Nordamerika und Patientinnen und Patienten aus dem Rest der Welt. Für die Studie KEYNOTE-024 liegen Subgruppenanalysen für das Merkmal Hautfarbe mit den Kategorien weiß vs. nicht weiß vor. Auch in dieser Studie zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevante Effektmodifikation durch dieses Merkmal für die in der vorliegenden Bewertung relevante Population. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zu Subgruppenanalysen für die relevante Teilpopulation vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Angaben zu den als Annäherung für das Merkmal Abstammung betrachteten Merkmalen Region bzw. Hautfarbe für die relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und KEYNOTE-024 wird für die Fragestellung 1 die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien nicht verworfen, da sich für diese Merkmale keine relevanten Effektmodifikationen zeigen. Dies unterscheidet sich von Fragestellung 2, bei der sich für das Merkmal Abstammung Hinweise auf eine relevante bzw. qualitative Effektmodifikation in den Studien zeigen (siehe Abschnitte I 4.1.2 und I 4.1.3).

### **Eingesetzte Assays zur Bestimmung des PD-L1-Status**

In allen 3 herangezogenen Studien wurden Immunhistochemie-Assays zur Bestimmung des PD-L1-Status verwendet. In der Studie POSEIDON wurde der SP263-Assay, in den Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 der 22C3-Assay verwendet. Zwischen den beiden Assays zeigt sich eine moderate bis hohe Konkordanz [41].

## **Molekulare Testung für das Vorliegen von Mutationen im Tumorgewebe**

### ***EGFR-Mutation und ALK-Translokation***

In allen 3 Studien wurden Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation im Tumorgewebe eingeschlossen. Eine vorherige Testung des Tumorgewebes sollte bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale Karzinom erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale Karzinom war gemäß Studienprotokollen der 3 Studien eine Testung für diese Mutationen/Translokation nicht erforderlich. In der Studie POSEIDON war zudem auch dann keine Testung erforderlich, wenn das Vorliegen einer KRAS-Mutation im Tumorgewebe bekannt war.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen inklusive EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen im Tumorgewebe von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV erfolgen [42]. Anders als in vorherigen Versionen dieser Leitlinie [43] besteht eine Einschränkung auf nicht plattenepitheliale Karzinome gemäß dieser aktualisierten Leitlinie nicht. Aufgrund des seltenen Vorkommens der EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen bei plattenepitheliale NSCLC und dem anteilmäßig geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC in den einzelnen Studien wird davon ausgegangen, dass die fehlende Testung bei plattenepitheliale Karzinom die Ähnlichkeit bzw. Relevanz der Studienpopulationen nicht infrage stellt. Darüber hinaus stellt auch die fehlende Testung des EGFR- und ALK- Status bei Patientinnen und Patienten mit KRAS-Mutation in der Studie POSEIDON die Relevanz der Studienpopulation der Studie POSEIDON nicht infrage, da sich eine KRAS-Mutation und eine EGFR oder ALK-Mutation weitgehend ausschließen [44,45].

### ***Weitere Mutationen***

Gemäß Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog [KRAS] G12C, Mesenchymal-epithelial Transition Factor [MET]ex14, Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt. Eine generelle Testung auf die im Hinweis des G-BA genannten Mutationen erfolgte in den 3 Studien nicht. Allerdings erfolgte in der Studie POSEIDON für eine Teilpopulation eine Testung von KRAS, für die 2 weiteren Studien gehen hierzu aus Modul 4 A keine Angaben hervor. Die Relevanz der Studienpopulationen bzw. Teilpopulationen wird trotz des Fehlens der molekularen Testung der genannten Mutationen nicht infrage gestellt, da die Mutationen bezüglich BRAF, METex14, RET oder ROS1 selten sind [46] bzw. die häufigste in einem Bereich < 20 % (KRAS G12C) liegt [47]. Darüber hinaus wird für die Patientinnen und Patienten mit KRAS G12C-Mutation zum Zeitpunkt der Therapie mit

Tremelimumab (Erstlinie) gemäß Leitlinie keine zielgerichtete Therapie empfohlen. Erst in der Zweitlinie wird Sotorasib empfohlen [42].

### Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparator eine „platinbasierte Chemotherapie“ gewählt. In den 3 eingeschlossenen Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 fallen darunter unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese wurden in allen 3 Studien vor Randomisierung von der Prüferin bzw. dem Prüfer patientenindividuell ausgewählt. Die ausgewählten Chemotherapien sind zwischen den 3 Studien nicht identisch.

In Tabelle 12 ist dargestellt, welche platinbasierten Chemotherapien die Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen der 3 Studien erhalten haben. Nachfolgende Angaben beziehen sich jeweils auf die relevanten Teilpopulationen der Studien.

Tabelle 12: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und Erhaltungstherapien in den relevanten Vergleichsarmen (Brückenkomparatoren) der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrsseitige Tabelle)

Studie mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	Studien mit Pembrolizumab	
	POSEIDON (N = 97) <sup>a</sup>	KEYNOTE-024 (N = 151)
<b>Nicht plattenepitheliale Histologie<sup>b, c</sup></b>		
<b>n = 64 (66 %)</b>	<b>n = 124 (82 %)</b>	<b>n = 186 (62 %)</b>
Pemetrexed + ■ Cisplatin: 8 (12,5 % <sup>d</sup> ) ■ Carboplatin: 51 (79,7 % <sup>d</sup> )	Pemetrexed + ■ Cisplatin: 36 (29,0 % <sup>d</sup> ) ■ Carboplatin: 66 (53,2 % <sup>d</sup> )	Pemetrexed + Carboplatin: ■ k. A. für die relevante Teilpopulation
Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: ■ 36 (56,3 % <sup>d</sup> )	Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: ■ 46 (37,1 % <sup>d</sup> )  Gemcitabin + ■ Cisplatin: 4 (3,2 %) ■ Carboplatin 5 (4,0 % <sup>d</sup> )	Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: ■ k. A. für die relevante Teilpopulation
nab-Paclitaxel + Carboplatin: ■ siehe unter plattenepithelial und nicht plattenepithelial	Paclitaxel + Carboplatin: ■ 12 (9,7 % <sup>d</sup> )	Paclitaxel + Carboplatin: ■ k. A. für die relevante Teilpopulation

Tabelle 12: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und Erhaltungstherapien in den relevanten Vergleichsarmen (Brückenkomparatoren) der Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehrsseitige Tabelle)

<b>Studie mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie</b>	<b>Studien mit Pembrolizumab</b>	
<b>POSEIDON (N = 97)<sup>a</sup></b>	<b>KEYNOTE-024 (N = 151)</b>	<b>KEYNOTE-042 (N = 300)</b>
<b>Plattenepitheliale Histologie<sup>b, e</sup></b>		
<b>n = 32 (33 %)</b>	<b>n = 27 (18 %)</b>	<b>n = 114 (38 %)</b>
Gemcitabin + ▪ Cisplatin: 6 (18,8 % <sup>d</sup> ) ▪ Carboplatin: 23 (71,9 % <sup>d</sup> )	Gemcitabin + ▪ Cisplatin: 7 (25,9 %) ▪ Carboplatin: 15 (55,6 %)	Paclitaxel + Carboplatin: ▪ 114 (100 % <sup>d</sup> )
nab-Paclitaxel + Carboplatin: ▪ siehe unter plattenepithelial und nicht plattenepithelial	Paclitaxel + Carboplatin: ▪ 5 (18,5 %)	
<b>Plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale Histologie<sup>b, f</sup></b>		
▪ nab-Paclitaxel + Carboplatin: 5 (5,2 % <sup>d</sup> )		
<b>Gesamt<sup>f</sup></b>		
▪ Cisplatin: 14 (14,4 % <sup>d</sup> ) ▪ Carboplatin: 79 (81,4 % <sup>d</sup> )	▪ Cisplatin: 47 (31,1 %) ▪ Carboplatin: 103 (68,2 %)	▪ Carboplatin: 300 (100 %)
a. 4 Patientinnen und Patienten haben keine Therapie erhalten. b. Für 1 Patientin bzw. Patient fehlt die Angabe zur Histologie. c. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie d. eigene Berechnung e. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie f. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten des gesamten Vergleichsarms k. A.: keine Angabe; n: Patientinnen und Patienten mit jeweiliger Histologie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten (Teil-)Populationen		

### **Platinkomponente des Brückenkomparators**

Alle in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollten eine platinhaltige Therapie erhalten, die Cisplatin oder Carboplatin enthält. Tabelle 12 zeigt, dass Carboplatin im Vergleichsarm der Studie POSEIDON bei ca. 80 % und in der Studie KEYNOTE-024 bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde. In der Studie KEYNOTE-042 wurde ausschließlich Carboplatin verabreicht.

### **Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators**

In der Studie POSEIDON konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie mit Ausnahme von 5 Patientinnen und Patienten, die histologieunabhängig nab-Paclitaxel erhielten, ausschließlich Pemetrexed zusätzlich zur Platinkomponente erhalten. In

der Studie KEYNOTE-024 konnte auch Gemcitabin oder Paclitaxel bei nicht plattenepithelialer Histologie verabreicht werden, allerdings zeigt sich, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten Pemetrexed (82 %) erhielt. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-042 liegen nicht vor.

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten in der Studie POSEIDON mit Ausnahme der oben genannten 5 Patientinnen und Patienten, die histologieunabhängig nab-Paclitaxel erhielten, ausschließlich Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente. In der Studie KEYNOTE-024 konnte auch Paclitaxel verabreicht werden, allerdings wurde den meisten Patientinnen und Patienten (81 %) Gemcitabin verabreicht. In der Studie KEYNOTE-042 konnte Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie ausschließlich Paclitaxel verabreicht werden.

In der Studie KEYNOTE-024 erhielten insgesamt 17 von 151 (11 %) der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie Paclitaxel.

### ***Erhaltungstherapie im Brückenkomparator***

Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war in allen 3 Studien nur bei nicht plattenepithelialer Histologie vorgesehen. In der Studie POSEIDON erhielten 56 %, in der Studie KEYNOTE-024 dagegen nur 37 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. In der Studie KEYNOTE-042 lag die Verabreichung einer Erhaltungstherapie im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes und wurde empfohlen. Angaben für die relevante Teilpopulation liegen nicht vor.

### ***Zusammenfassung***

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den platinbasierten Chemotherapien der 3 Studien – i) Paclitaxel fast ausschließlich auf der Vergleichskante des indirekten Vergleichs, ii) häufigere Erhaltungstherapie mit Pemetrexed auf der Interventionskante verglichen mit der Studie KEYNOTE-024, iii) ausschließlicher Einsatz von Carboplatin als Platinkomponente in der Studie KEYNOTE-042 sowie iv) fehlende Angaben zu den eingesetzten platinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE-042 für die relevante Teilpopulation – führen nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich grundsätzlich infrage gestellt wird. Diese Unterschiede werden bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

### **Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich**

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Die 3 Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Unterschiede liegen zwischen den Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und

KEYNOTE-042 insbesondere im Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Bestimmte Aspekte können aufgrund teilweise fehlender Angaben nicht ausreichend eingeschätzt werden (Behandlungs- und Beobachtungsdauer, Folgetherapien; siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Insgesamt wird die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich nicht verworfen. Allerdings werden die beschriebenen Unterschiede zwischen den platinbasierten Chemotherapien der Studien bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen berücksichtigt.

Eine weitere zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Homogenitätsannahme. Für die Tremelimumab + Durvalumab-Kombi war eine Untersuchung der Homogenität nicht möglich, da nur 1 Studie vorliegt. Für die beiden eingeschlossenen Studien zu Pembrolizumab erfolgte eine Prüfung auf Heterogenität bei der metaanalytischen Zusammenfassung für die patientenrelevanten Endpunkte, für die ein indirekter Vergleich möglich ist. Dabei wurde für die Ergebnisse dieses Endpunkts keine Heterogenität festgestellt (siehe I Anhang C).

### 13.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %)

Vergleich Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>							
POSEIDON	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
<b>Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie</b>							
KEYNOTE-024	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
KEYNOTE-042	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die eingeschlossenen Studien jeweils als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU stellt die Übertragbarkeit der Studienergebnisse in Modul 4 A für die einzelnen Studien getrennt dar.

In der Studie POSEIDON sei die Population der Patientinnen und Patienten mit NSCLC größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit dieser Indikation in Deutschland vergleichbar. Die Aussage stützt der pU auf demografische Charakteristika wie Geschlecht und Alter, dem Rauchstatus sowie der Histologie des Tumors. Darüber hinaus empfohlen gemäß pU bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstart der Studie POSEIDON relevante Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum als Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne behandelbare Mutationen oder Translokationen. Somit entsprach die in der Studie POSEIDON verabreichte Vergleichstherapie aus Sicht des pU dem damaligen deutschen Versorgungskontext. Insgesamt seien die relevanten Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  (Fragestellung 1) und  $< 50\%$  (Fragestellung 2) mit Patientinnen und Patienten in Deutschland vergleichbar, sodass sich die jeweiligen Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Für die Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 beschreibt der pU zunächst allgemein die Patientencharakteristika der relevanten Populationen in den beiden Studien. Auch in diesen Studien sei die Population der Patientinnen und Patienten mit NSCLC größtenteils mit den epidemiologischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit dieser Indikation in Deutschland vergleichbar. Der pU stützt diese Aussage auf demografische Charakteristika wie Geschlecht und Alter, dem Rauchstatus sowie der Histologie des Tumors. Er gibt an, dass bei Konzeption des Studiendesigns und Studienstart der Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 die verabreichten Vergleichstherapien dem damaligen deutschen Versorgungskontext entsprachen. Insgesamt seien auch in diesen beiden Studien die relevanten Patientenpopulationen mit Patientinnen und Patienten in Deutschland vergleichbar, sodass sich die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

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

## I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
  - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D und der Patient Global Impression of Change (PGIC)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Patient-reported Outcome-CTCAE (PRO-CTCAE)
  - immunvermittelte UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte für den indirekten Vergleich weicht von der Auswahl des pU ab.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ )

Vergleich Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>											
POSEIDON	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>											
KEYNOTE-024	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	nein <sup>c</sup>
KEYNOTE-042	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>c</sup>
<b>Indirekter Vergleich durchführbar</b>	ja	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>f</sup>	nein <sup>h</sup>	nein <sup>c</sup>
<p>a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>b. keine geeigneten Daten (siehe nachfolgender Fließtext)</p> <p>c. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt I 3.2.2). Es werden daher keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.</p> <p>d. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>e. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden</p> <p>f. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind.</p> <p>g. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt I 3.2.2)</p> <p>h. Für den Endpunkt ist in der vorliegenden Bewertung wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchführbar (siehe nachfolgender Fließtext)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Death-Ligand-1; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

### Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC liegen in der Studie POSEIDON keine geeigneten Daten vor. Grund dafür ist, dass die Belastung durch

die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen in der PRO-Erhebung ungleich abgebildet wird. Dies wird nachfolgend erläutert.

Gemäß den Studienunterlagen erfolgen die PRO-Erhebungen in der Studie POSEIDON in den ersten 4 Zyklen der Behandlung alle 3 Wochen (in den Wochen 0, 3, 6, 9) und ab Zyklus 5 alle 4 Wochen (in den Wochen 12, 16, 20, usw.).

Im Interventionsarm erfolgt somit die Erhebung der PRO-Daten immer zu Beginn eines Zyklus, da die Gabe der Studienmedikation in den ersten 4 Zyklen ebenfalls alle 3 Wochen und danach alle 4 Wochen (inklusive der Erhaltungstherapie mit Pemetrexed) erfolgte.

Im Vergleichsarm erfolgt die PRO-Erhebung in den ersten 4 Zyklen ebenfalls synchron zur Gabe der Medikation. Nach 4 Zyklen konnte im Vergleichsarm die Chemotherapie jedoch weitere 2 Zyklen im 3-Wochen-Abstand im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers fortgesetzt werden. In der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation der Studie POSEIDON lag der Anteil der Patientinnen und Patienten des Vergleichsarm, die  $\geq 5$  Zyklen Chemotherapie erhielten, bei 58 %. Den Angaben im Studienbericht ist zu entnehmen, dass in diesen 1 bis 2 weiteren Zyklen die PRO-Erhebung asynchron zur Medikationsgabe (3-Wochen-Zyklus) im 4-Wochen-Rhythmus erfolgte. Auch die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed (ab Zyklus 5) konnte anstelle eines 4-Wochen-Rhythmus optional im 3-Wochen-Rhythmus gegeben werden. Wie viele Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed im 3-Wochen-Rhythmus erhalten haben, ist unklar. Gemäß den Angaben zur PRO-Erhebung im Studienprotokoll erfolgte auch bei diesen Patientinnen und Patienten die Erhebung im 4-Wochen-Rhythmus. Insgesamt ist somit für die Patientenpopulation, die  $\geq 5$  Zyklen bzw. eine Pemetrexed-Erhaltungstherapie im 3-Wochen-Rhythmus erhalten hat, davon auszugehen, dass die PRO-Erhebung ab dem 5. Zyklus anders als im Interventionsarm nicht zu Beginn eines Zyklus stattgefunden hat. Insgesamt ist somit für den Vergleichsarm unklar, bei wie viele Patientinnen und Patienten ab Zyklus 5 die PRO-Erhebungen nicht synchron zu Zyklusbeginn (wie im Interventionsarm), sondern während des Therapiezyklus erfolgten. Dadurch wird die Belastung durch die Behandlung im Zyklusverlauf in den Studienarmen bei der Erhebung der PRO-Daten ungleich abgebildet.

In der vorliegenden Situation werden die PRO-Daten der Studie POSEIDON daher als nicht verwertbar eingeschätzt. Damit liegen für die Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, der EQ-5D VAS und dem PGIC auf einer Kante des indirekten Vergleichs keine geeigneten Daten vor. Ein indirekter Vergleich ist daher für diese Endpunkte nicht durchführbar. Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels des PGIC ist anzumerken, dass dieser nur in der Studie POSEIDON erhoben wurde.

Der pU zieht die PRO-Daten aufgrund unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte zwischen den Studien für den indirekten Vergleich nicht heran. Unbenommen der fehlenden Aufarbeitung des pU bezüglich der fehlenden Vergleichbarkeit der Erhebungszeitpunkte, sind potenzielle Unterschiede in den Erhebungszeitpunkten zwischen Studien im indirekten Vergleich per se kein Grund, der gegen eine Verwertbarkeit der Daten für den indirekten Vergleich spricht.

### **Nebenwirkungen**

In der Studie POSEIDON liegen in der Kategorie Nebenwirkungen zum Datenschnitt 12.03.2021 keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE, nicht aber für die schweren UEs, konnten ersatzweise die Daten zu den vom pU vorgelegten Datenschnitten aus Modul 4 A verwendet werden (zur weiteren Erläuterung siehe Tabelle 16).

Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Ergebnisse zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor. Die Ergebnisse liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie zugewiesen) und nicht plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Pemetrexed Therapie zugewiesen) vor. Diese Ergebnisse umfassen nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation und werden daher nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

### **Immunvermittelte UEs**

Der pU legt keine indirekten Vergleiche für den Endpunkt immunvermittelte UEs vor, da aufgrund der studienindividuellen Definition der in den indirekten Vergleich eingehenden Studien ein Vergleich nicht zielführend sei. Eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien fehlt. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchgeführt.

### **I 3.2.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %)

Vergleich Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (PGIC)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUES	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	PRO-CTCAE	Immunvermittelte UEs	Weitere spezifische UEs
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>												
POSEIDON	N	N	_b	_b	_b	_b	H <sup>c</sup>	_b	H <sup>e</sup>	_d	_f	_g
<b>Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie</b>												
KEYNOTE-024	N	N	_d	_h	_d	_d	H <sup>c</sup>	H <sup>c</sup>	H <sup>e</sup>	_h	_f	_g
KEYNOTE-042	N	N	_h	_h	_h	_h	_i	_i	_i	_h	_i	_g
<p>a. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.                      b. keine geeigneten Daten (siehe Abschnitt I 3.2.1)                      c. unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen bzw. hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen, aus potenziell informativen Gründen                      d. nicht bewertet, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind (siehe Abschnitt I 3.2.1)                      e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung                      f. nicht bewertet, da für den Endpunkt wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchführbar ist (siehe Abschnitt I 3.2.1)                      g. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.                      h. Endpunkt nicht erhoben                      i. keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien POSEIDON, KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042 sowie für die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben jeweils als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der PRO-Endpunkte aus den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht bewertet, da für

mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine Daten (Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels PGIC) bzw. keine geeigneten Daten (Endpunkte erhoben mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-LC13 und der der EQ-5D VAS) verfügbar sind (siehe Abschnitt I 3.2.1).

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs (POSEIDON und KEYNOTE-024) und schwere UEs (KEYNOTE-024) wird das Verzerrungspotenzial für die Studien jeweils als hoch bewertet. Grund hierfür sind in beiden Studien unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen bzw. ein hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen, aus potenziell informativen Gründen. Für die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial in diesen beiden Studien durch die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. In der Studie POSEIDON liegen für den Endpunkt schwere UEs keine Daten zum herangezogenen Datenschnitt vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Dieser Einschätzung folgend ist auch für die Ergebnisse der spezifischen UEs von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Daher wurde in der vorliegenden Situation von einer Auswahl der spezifischen UE abgesehen.

Für die Studie KEYNOTE-042 wurde das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte zu SUEs, schweren UEs und Abbruch wegen UEs nicht bewertet, da keine Daten für die relevante Teilpopulation vorhanden sind.

Für die Ergebnisse der Endpunkte PRO-CTCAE bzw. immunvermittelte UEs wurde das Verzerrungspotenzial nicht bewertet, da nur auf einer Kante des indirekten Vergleichs Daten vorliegen bzw. wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchführbar ist.

Falls auf einer Kante eines indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und Ergebnisse einzelner Endpunkte dieser Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, besteht nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen für keinen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die in den einzelnen Studien verwertbare Daten vorliegen, ausreichend ergebnissichere Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Ein indirekter Vergleich wird daher lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt.

### **I 3.2.3 Ergebnisse**

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie mit Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinientherapie (Fragestellung 1) zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Verfügbare Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben und zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen befinden sich in I Anhang B. In der vorliegenden Fragestellung liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie POSEIDON keine Kaplan-Meier-Kurve vor.

Für die Studie POSEIDON liegen keine Ergebnisse zu häufigen UEs für die relevante Teilpopulation für den finalen Datenschnitt vom 12.03.2021 vor. Häufige UEs für die Studie KEYNOTE-024 sind der Nutzenbewertung A17-06 [14] zu entnehmen. Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Ergebnisse zu häufigen UEs für die relevante Teilpopulation vor.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied
	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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)	101	k. A. 69 (68,3)	97	k. A. 80 (82,5)	0,65 [0,47; 0,89]; k. A. <sup>a</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 44 (28,6)	151	n. e. [9,4; n. b.] 64 (42,4)	0,60 [0,41; 0,89]; 0,010 <sup>b</sup>
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018)	299	20,0 [15,4; 24,9] k. A.	300	12,2 [10,4; 14,2] k. A.	0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 <sup>b</sup>
Gesamt					0,67 [0,56; 0,80] < 0,001 <sup>c</sup>
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:</b>					
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab</b>					0,97 [0,67; 1,41]; 0,873 <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>			
Gesundheitszustand (PGIC)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>			
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>			

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied  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 (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>	keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>				
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON <sup>g</sup>	99	0,1 [0,1; 0,3] 98 (99,0)	93	0,2 [0,1; 0,3] 88 (94,6)	–
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	1,1 [0,7; 1,7] 148 (96,1)	150	0,6 [0,4; 0,9] 145 (96,7)	–
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) <sup>h</sup>	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
SUEs					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie					
POSEIDON <sup>i</sup>	99	15,4 [7,2; n. b.] 47 (47,5)	93	18,3 [6,8; n. b.] 37 (39,8)	0,92 [0,59; 1,43]; 0,697 <sup>a</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	54,1 [27,1; n. b.] 68 (44,2)	150	65,4 [23,1; n. b.] 66 (44,0)	1,00 [0,71; 1,41]; 0,994 <sup>b</sup>
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) <sup>h</sup>	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:</b>					
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab</b>					– <sup>j</sup>

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied  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 (%)	
Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie POSEIDON <sup>k</sup> keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich					
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	27,1 [18,1; 44,4] 82 (53,2)	150	5,9 [4,4; 9,0] 109 (72,7)	0,49 [0,36; 0,66]; < 0,001 <sup>b</sup>
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) <sup>h</sup>	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:</b>					┘
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab</b>					
Abbruch wegen UEs					
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie POSEIDON <sup>g, m</sup>					
	99	n. e. [16,4; n. b.] 31 (31,3)	93	n. e. 16 (17,2)	1,31 [0,72; 2,50]; 0,385 <sup>a</sup>
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie					
KEYNOTE-024 (Datenschnitt 09.05.2016)	154	n. e. 14 (9,1)	150	n. e. 21 (14,0)	0,60 [0,31; 1,19]; 0,144 <sup>b</sup>
KEYNOTE-042 (Datenschnitt 26.02.2018) <sup>h</sup>	299	k. A.	300	k. A.	k. A.
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren<sup>d</sup>:</b>					┘
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab</b>					
PRO-CTCAE		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>			
immunvermittelte UEs		keine geeigneten Daten für den indirekten Vergleich <sup>f</sup>			

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR, 95 %-KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>b. HR, 95 %-KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach geografischer Region, ECOG-PS und Histologie; p-Wert aus Wald Test (KEYNOTE-024) bzw. Log-Rank-Test (KEYNOTE-042)</p> <p>c. Meta-Analyse anhand eines Modells mit festen Effekten berechnet</p> <p>d. indirekter Vergleich nach Bucher [3]</p> <p>e. eigene Berechnung (Effekt, KI, p-Wert)</p> <p>f. zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>g. Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25.10.2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>h. Diese Analysen liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie zugewiesen) und nicht plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Pemetrexed Therapie zugewiesen) vor und umfassen nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.</p> <p>i. Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (22.03.2022) identisch sind, werden die Daten aus dem Dossier herangezogen.</p> <p>j. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt</p> <p>k. Für den finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Die Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis zum Datenschnitt 25.10.2021 im Dossier weichen relevant von der Anzahl der Patientinnen und Patienten im prädefinierten finalen Datenschnitt ab.</p> <p>l. Nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante des indirekten Vergleichs keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind.</p> <p>m. In Modul 4 A gibt es keine Information zur Operationalisierung, es ist aber gemäß Angaben aus den Studienunterlagen davon auszugehen, dass es sich um den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente handelt.</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Pembrolizumab		Platinbasierte Chemotherapie		Gruppen- unterschied  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG–PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; 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; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## Mortalität

### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Morbidität

### **Symptomatik, Gesundheitszustand**

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS und dem PGIC liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) jeweils keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Ein indirekter Vergleich ist daher für die Endpunkte, die mit diesen Instrumenten erhoben wurden, nicht durchführbar. Es ergibt sich für die Endpunkte der Kategorie Morbidität jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Ein indirekter Vergleich ist daher für diese Endpunkte nicht durchführbar. Es ergibt sich für die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

Für die Studie KEYNOTE-042 liegen keine Daten zu Nebenwirkungen für die relevante Teilpopulation vor. Diese liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Paclitaxel Therapie zugewiesen) und nicht plattenepitheliales Karzinom (eingeschränkt auf Stadium IV und vor Randomisierung einer Carboplatin/Pemetrexed Therapie zugewiesen) vor und umfassen insgesamt nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation. Darüber hinaus liegen keine Daten zum indirekten Vergleich der Studien KEYNOTE-024 und POSEIDON für die Endpunkte zu Nebenwirkungen vor.

### ***SUEs, Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegen auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs jeweils nur Daten für 1 Studie (POSEIDON bzw. KEYNOTE-024) vor. Aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial sind die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, nicht erfüllt. Zusätzlich sind die Unterschiede hinsichtlich der Erhaltungstherapien in den Brückenkompartmentarmen (platinbasierte Chemotherapie) zu berücksichtigen. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

### ***Schwere UEs***

Für den Endpunkt schwere UEs liegen auf einer Kante des indirekten Vergleichs (Studie POSEIDON) keine Daten zum herangezogenen Datenschnitt vor. Ein indirekter Vergleich ist daher für diesen Endpunkt nicht durchführbar. Es ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **PRO-CTCAE**

Der Endpunkt PRO-CTCAE wurde nur in der Studie POSEIDON erhoben. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Immunvermittelte UEs**

Für den Endpunkt immunvermittelte UEs fehlt in Modul 4 A eine Aufarbeitung der Vergleichbarkeit der Operationalisierungen der immunvermittelten UEs zwischen den Studien. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen kein indirekter Vergleich durchgeführt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Der pU legt im Dossier keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vor. Der pU begründet dies damit, dass bereits auf Basis der Gesamtpopulation eine limitierte Aussagesicherheit bei indirekten Vergleichen bestehe und Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche folglich nicht mehr sinnvoll interpretierbar seien. Das Vorgehen ist nicht sachgerecht. Subgruppenanalysen sind für die Bewertung des Zusatznutzens auch bei adjustierten indirekten Vergleichen erforderlich. Für den in der vorliegenden Dossierbewertung herangezogenen Datenschnitt vom 12.03.2021 liegen keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Ob eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben im vorliegenden indirekten Vergleich vorliegt, ist unklar. Aufgrund der fehlenden Aufarbeitung von Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich sind keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab möglich.

#### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [48].

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.

### I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq$  50 %) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	k. A. vs. n. e. bzw. 20,0 HR: 0,97 [0,67; 1,41]; 0,873 <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, QLQ-LC13)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (PGIC)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere uEs (CTCAE-Grad $\geq$ 3)	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten <sup>e</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
PRO-CTCAE	keine geeigneten Daten <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte UEs	keine geeigneten Daten <sup>f</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs	keine geeigneten Daten <sup>g</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ) (mehreseitige Tabelle)

<b>Beobachtungsdauer</b> <b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b>	<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab</b> <b>Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung (Effekt, KI, p-Wert)</p> <p>d. indirekter Vergleich nicht durchführbar, da für mindestens 1 Kante keine bzw. keine geeigneten Daten verfügbar sind</p> <p>e. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt.</p> <p>f. indirekter Vergleich wegen ungenügender Angaben für eine Ähnlichkeitsprüfung der Operationalisierungen nicht durchführbar</p> <p>g. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PD-L1: Programmed Death-Ligand-1; PGIC: Patient Global Impression of Change; PRO-CTCAE: Patient-reported Outcome – CTCAE; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab: Fragestellung 1 (PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ )

Positive Effekte	Negative Effekte
—	—
<p>Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vor.</p> <p>PD-L1: Programmed Death-Ligand-1</p>	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie weder positive noch negative Effekte von

Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab. Dabei ist jedoch zu beachten, dass allein für den Endpunkt Gesamtüberleben verwertbare Ergebnisse mit ausreichender Ergebnissicherheit für einen indirekten Vergleich vorliegen. Für diesen Endpunkt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ist die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt. Darüber hinaus sind die Unterschiede der Erhaltungstherapie in den platinbasierten Chemotherapien der Brückenkomparatoren bei der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Anzumerken ist außerdem, dass Subgruppenanalysen für die Bewertung des Zusatznutzens fehlen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinientherapie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

## I 4 Fragestellung 2: PD-L1-Expression < 50 %

### I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (Stand zum 23.01.2023)
- bibliografische Recherche zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie (letzte Suche am 23.01.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.01.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 24.01.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 24.01.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Tremelimumab + Durvalumab (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Nivolumab + Ipilimumab (letzte Suche am 21.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie gegenüber Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt daher einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] für die Bewertung von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie im Vergleich zu Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Darüber hinaus legt der pU ergänzend einen direkten Vergleich der Studie POSEIDON zum Vergleich von Tremelimumab + Durvalumab + platinhaltige Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % vor. Der direkte Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Chemotherapie als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

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

Tabelle 19: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
D419MC00004 (POSEIDON <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [4,5]	ja [6-8]	ja [9,10]
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
CA209-9LA	nein	nein	ja	nein	ja [49-51]	ja [52-55]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Der Studienpool umfasst für Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie die RCT POSEIDON und für Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie die RCT CA209-9LA.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

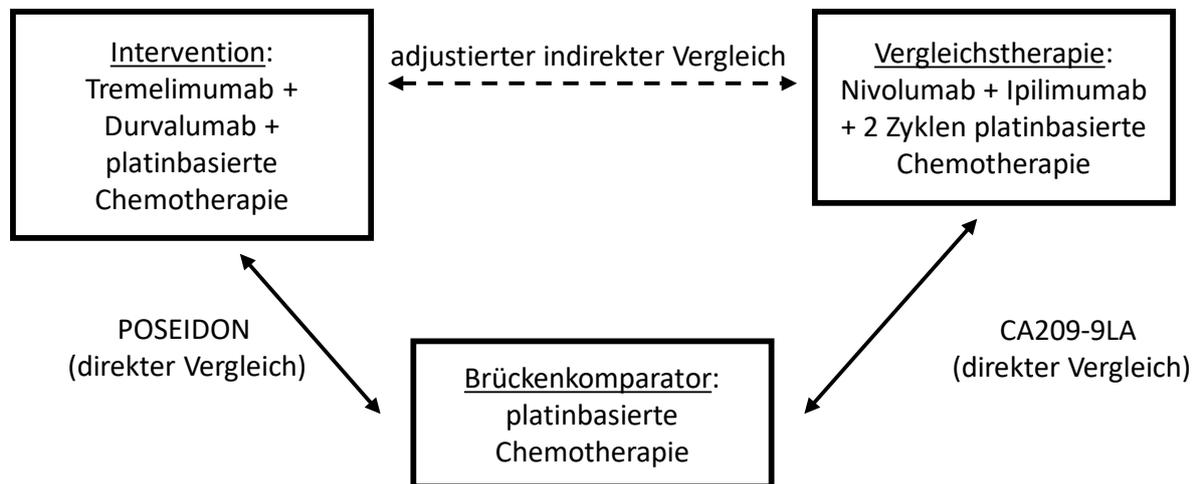


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

#### I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 20 und Tabelle 21 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
POSEIDON	RCT, offen, parallel	Erwachsene <sup>b</sup> mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC (Stadium IV), bestätigtem PD-L1-exprimierendem Tumor, ohne EGFR-Mutation und ALK-Translokation, mit ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie (Erstlinienbehandlung) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 338)</li> <li>▪ Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 338)<sup>d</sup></li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 337)</li> </ul> davon relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression < 50 %: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie (n = 237)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (n = 240)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn</li> <li>▪ Behandlung: bis zur Krankheitsprogression<sup>e</sup>, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</li> <li>▪ Beobachtung<sup>f</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod</li> </ul>	142 Zentren in: Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Hong Kong, Japan, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich, Vietnam  06/2017–laufend <sup>g</sup>  <u>Datenschnitte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 24.07.2019 (finale Analyse für PFS)</li> <li>▪ 12.03.2021 (finale Analyse für OS)<sup>h</sup></li> <li>▪ 25.10.2021<sup>i</sup></li> <li>▪ 11.03.2022<sup>j</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: PFS, Gesamtüberleben</li> <li>▪ sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</li> </ul>

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>						
CA209-9LA	RCT, offen, parallel	Erwachsene mit histologisch bestätigtem nicht plattenepitheliale oder plattenepitheliale NSCLC im Stadium IIIB <sup>k</sup> oder IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie <sup>l</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 358)</li> </ul> davon relevante Teilpopulation (PD-L1 Expression < 50 %): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (n = 262)</li> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie (n = 235)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening: k. A.</li> <li>▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten oder Erreichen der maximalen Therapiedauer (24 Monate für Nivolumab + Ipilimumab)</li> <li>▪ Beobachtung<sup>f</sup>: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie</li> </ul>	103 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich  08/2017–laufend  <u>Datenschnitte:</u> 03.10.2019 <sup>m</sup> 09.03.2020 <sup>n</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ primär: Gesamtüberleben</li> <li>▪ sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs</li> </ul>

Tabelle 20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. ≥ 18 Jahre; für Patientinnen und Patienten in Japan ≥ 20 Jahre</p> <p>c. ohne vorangehende Chemotherapie oder andere systemische Therapie des metastasierten NSCLC</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Patientinnen und Patienten mit bestätigter radiologischer Progression, die nach Ansicht der Prüferärztin oder des Prüferarztes weiterhin einen Nutzen aus der Behandlung ziehen, konnten Durvalumab als Monotherapie weiter erhalten; es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten nach der Progression weiter behandelt wurden.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 22 beschrieben.</p> <p>g. geplantes Studienende gemäß Angaben des pU in Modul 4 A: 28.05.2025</p> <p>h. geplant nach 532 Todesfällen in der Gesamtpopulation der beiden Studienarme Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie und platinbasierte Chemotherapie</p> <p>i. nicht präspezifizierter Datenschnitt (siehe Abschnitt I 4.1.2, nachfolgender Text)</p> <p>j. nicht präspezifizierter Datenschnitt (siehe Abschnitt I 4.1.2, nachfolgender Text); nach der prädefinierten finalen OS-Analyse vom 12.03.2021 wurde mit der Protokoll Version 6 vom 09.07.2021 aufgenommen, nachträglich eine Follow-up-Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben (ungefähr 1 Jahr nach der prädefinierten Analyse) durchzuführen; die Auswertung der erhobenen Daten zum Datenschnitt 11.03.2022 wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht als prädefiniert angesehen (siehe nachfolgender Fließtext zu Datenschnitten).</p> <p>k. 94 % der Patientinnen und Patienten, der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation, befanden sich im Stadium IV</p> <p>l. bezogen auf das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV</p> <p>m. geplant nach dem Auftreten von 322 Todesfällen</p> <p>n. geplant nach dem Auftreten von 402 Todesfällen</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
POSEIDON	siehe Angaben zur Charakterisierung bei Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) in Tabelle 7	
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
CA209-9LA	<p>Nivolumab 360 mg i. v. alle 3 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>Ipilimumab 1 mg/kg KG i. v. alle 6 Wochen für maximal 24 Monate</p> <p>+</p> <p>histologieabhängige Chemotherapie für maximal 2 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>platteneitheliale Histologie:</u> Carboplatin AUC 6 i. v. + Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</li> <li>▪ <u>nicht platteneitheliale Histologie<sup>a</sup>:</u> Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus oder Carboplatin AUC 5–6 i. v. + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</li> </ul>	<p>histologieabhängige Chemotherapie für maximal 4 Zyklen à 3 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>platteneitheliale Histologie:</u> Carboplatin AUC 6 i. v. + Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</li> <li>▪ <u>nicht platteneitheliale Histologie<sup>a</sup>:</u> Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus oder Carboplatin AUC 5–6 i. v. + Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei Abbruch von Nivolumab musste auch die Therapie mit Ipilimumab beendet werden. Bei Abbruch von Ipilimumab, konnte Nivolumab fortgesetzt werden.</li> <li>▪ Bei Abbruch von Ipilimumab oder Nivolumab, konnte die Therapie mit Chemotherapie bis zum Erreichen von 2 Zyklen fortgesetzt werden (und umgekehrt).</li> </ul>	<p>Bei Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression konnte ab Zyklus 5 im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> KOF i. v. an Tag 1 eines jeden Zyklus durchgeführt werden.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intervallverlängerung der Dosis aufgrund von Toxizität waren möglich. Dosisanpassungen waren nur für die Chemotherapie erlaubt.</li> <li>▪ Prämedikation für die Gabe der Chemotherapie erfolgte gemäß Fachinformation bzw. lokalen Standards.</li> </ul>	

Tabelle 21: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ systemische antineoplastische Therapie als primäre Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV</li> <li>▪ systemische immunsuppressive Therapien innerhalb 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation (mit Ausnahme von systemischen Glukokortikoiden &lt; 10 mg/Tag Prednison-Äquivalent)</li> </ul> <p><b>Erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemotherapie (adjuvant und neoadjuvant) und Strahlentherapie im frühen Stadium oder lokal fortgeschrittenen Stadium des NSCLC bis ≥ 6 Monate vor Studieneinschluss</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie von Metastasen außerhalb des ZNS bis ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>▪ Behandlung von ZNS-Metastasen: entweder Beendigung der Glukokortikoidtherapie oder stabile oder verringerte Dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent ≥ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>▪ große chirurgische Eingriffe ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inhalative, topische, okuläre, intraartikuläre und intranasale Glukokortikoide</li> <li>▪ Glukokortikoide zur Nebennieren-Ersatztherapie &gt; 10 mg Prednison-Äquivalent</li> <li>▪ &lt; 3 Wochen Glukokortikoide zur Prophylaxe von allergischen Reaktionen oder zur Behandlung von Nichtautoimmunerkrankungen</li> <li>▪ Bisphosphonate und RANK-L-Inhibitoren zur Verhinderung oder Reduktion von skelettalen Ereignissen durch Knochenmetastasen, wenn die Therapie bereits vor Beginn der Studienmedikation begonnen wurde</li> <li>▪ palliative Strahlentherapie<sup>b</sup> und chirurgische Resektion von symptomatischen Knochen-, Haut- oder ZNS-Läsionen</li> <li>▪ palliative Behandlung von Läsionen, die Bluthusten verursachen</li> </ul>	
<p>a. Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt patientenindividuell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ausgewählt.</p> <p>b. Ipilimumab und Nivolumab sollten 1 Woche vor, während und nach der Strahlentherapie pausiert werden.</p> <p>AUC: Fläche unter der Kurve; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RANK-L: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZNS: Zentralnervensystem</p>		

## Studiendesign

### **Studie mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie: POSEIDON**

Die Studienbeschreibung der Studie POSEIDON ist dem Abschnitt I 3.1.2 zu entnehmen.

#### *Relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON für Fragestellung 2*

Die für die vorliegende Fragestellung 2 relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors < 50 % (237 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 240 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm).

### **Studie mit Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie: CA209-9LA**

Bei der Studie CA209-9LA handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie mit platinbasierter Chemotherapie.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem und nicht plattenepithelialelem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS  $\leq 1$  unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Einschlusskriterien der Studie CA209-9LA umfassten zusätzlich Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB ohne Möglichkeit zur kurativen Therapie. Dies traf jedoch nur auf 2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu. Patientinnen und Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie des NSCLC im Stadium IIIB bzw. IV war nicht erlaubt.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde unter Verwendung eines DAKO-Immunhistochemie-Kits (28-8 pharmDx-Assay) während der Screeningphase durch ein Zentrallabor erhoben.

Eine EGFR-Testung des Tumorgewebes erfolgte nur bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie. Patientinnen und Patienten mit unbekanntem und nicht bestimmbarstem EGFR-Status wurden aus der Studie ausgeschlossen. Ein Test auf ALK-Translokationen war nicht vorgeschrieben, Patientinnen und Patienten mit bekannter ALK-Translokation waren jedoch von der Studie ausgeschlossen.

In die Studie CA209-9LA wurden insgesamt 719 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 361) oder ausschließlich zu einer Behandlung mit platinbasierter Chemotherapie (N = 358) randomisiert. Die Art der Chemotherapie war abhängig von der Histologie des Tumors: Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel; Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erhielten entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Die Wahl der Platinkomponente erfolgte dabei vor Randomisierung anhand von vom pU nicht näher beschriebenen Eignungskriterien durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach PD-L1-Expression ( $\geq 1$  % vs.  $< 1$  %), Histologie des Tumors (plattenepitheliale Histologie vs. nicht plattenepitheliale Histologie) und Geschlecht (männlich vs. weiblich). Patientinnen und Patienten mit nicht quantifizierbarem PD-L1-Status (Tumoren mit nicht messbarer PD-L1-Expression oder unzureichender Probenqualität für eine Bestimmung der PD-L1-Expression) wurden für die Stratifizierung der Population mit PD-L1-Expression  $< 1$  % zugeordnet.

Neben dieser globalen Studie existiert nach Angaben des pU der Studie CA209-9LA [52] eine zusätzliche Substudie in China. Für diese Substudie liegen in Modul 4 A des Dossiers keine Daten vor. Laut Studienregistereintrag [50] sollte im Januar 2023 die Studie abgeschlossen sein.

Die Anwendung der Studienmedikation entspricht in beiden Studienarmen den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation bzw. Leitlinien [34,36,37,42,56,57]. Lediglich die laut Studienprotokoll vorgesehene Dosis Paclitaxel von 200 mg/m<sup>2</sup> für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie weicht geringfügig von den Vorgaben der Fachinformation ab, die bei Kombination mit Cisplatin 175 mg/m<sup>2</sup> vorsieht [40]. Die Fachinformationen enthalten darüber hinaus keine Angaben zur Kombination von Paclitaxel bzw. Pemetrexed mit Carboplatin.

Die maximale Behandlungsdauer für Nivolumab + Ipilimumab beträgt 24 Monate.

Im Vergleichsarm wurden bis zu 4 Zyklen Chemotherapie verabreicht, anschließend konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie und ohne Krankheitsprogression ab Zyklus 5 eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed erhalten. Wie viele Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in der relevanten Teilpopulation erhielten ist unklar. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten nach Art der Therapie im Vergleichsarm finden sich in Tabelle 26.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Unverträglichkeit, zum Rückzug der Einwilligung oder Erreichen der maximalen Therapiedauer. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes auch nach Krankheitsprogression fortgesetzt werden. Ein Wechsel von Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Nivolumab + Ipilimumab nach Krankheitsprogression war nicht erlaubt. Hinsichtlich der Folgetherapien gab es keine Einschränkungen.

Primärer Endpunkt der Studie CA209-9LA war das Gesamtüberleben. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

#### Relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA

Die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation der Studie CA209-9LA umfasst Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression des Tumors < 50 % (262 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 235 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Diese Teilpopulation wurde im Addendum A21-57 zum Auftrag A20-118 [53] betrachtet.

## **Datenschnitte**

Es werden von beiden Studien (POSEIDON und CA209-9LA) die präspezifizierten Datenschnitte zur Bewertung herangezogen.

### **Studie POSEIDON**

Für die Studie POSEIDON wird in der vorliegenden Nutzenbewertung für alle Endpunkte der prädefinierte finale Datenschnitt für das Gesamtüberleben vom 12.03.2021 herangezogen. Zur Bewertung der weiteren vom pU in Modul 4 A vorgelegten Datenschnitten siehe Abschnitt I 3.1.2 zu Fragestellung 1.

### **Studie CA209-9LA**

Für die Studie CA209-9LA liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 03.10.2019: Interimsanalyse zum Gesamtüberleben, geplant nach 322 Ereignissen
- 2. Datenschnitt vom 09.03.2020: finale Analyse zum Gesamtüberleben, geplant nach 402 Ereignissen

Für die Nutzenbewertung wird die a priori geplante, finale Analyse zum Datenschnitt 09.03.2020 herangezogen.

## **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 22 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 22: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich:  
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab +  
platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

<b>Vergleich Studie Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Geplante Nachbeobachtung</b>
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>	
POSEIDON	siehe Angaben zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung bei Fragestellung 1 (PD-L1-Expression ≥ 50 %) in Tabelle 8
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>	
CA209-9LA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost-To-Follow-up oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (LCSS ASBI)	▪ 35 und 115 Tage nach der letzten Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ 35 und 115 Tage nach der letzten Studienmedikation, danach alle 3 Monate im 1. Jahr, anschließend alle 6 Monate
gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	▪ 100 Tage nach der letzten Studienmedikation
LCSS ASBI: Lung Cancer Symptom Scale - Average Symptom Burden Index; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in der Studie POSEIDON systematisch verkürzt, da diese nur bis zur 2. Krankheitsprogression erhoben wurden.

In der Studie CA209-9LA erfolgte für die Symptomatik erhoben mittels des Lung Cancer Symptom Scale - Average Symptom Burden Index (LCSS ASBI) ebenfalls eine verkürzte Erhebung bis 115 Tage nach der letzten Studienmedikation. Lediglich der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde in der Studie CA209-9LA über den kompletten Studienzeitraum erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind in beiden Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage in der Studie POSEIDON bzw. 100 Tage in der Studie CA209-9LA) erhoben wurden.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Studienpopulation

Tabelle 23 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den relevanten Teilpopulationen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studie mit Nivolumab + Ipilimumab	
	POSEIDON		CA209-9LA	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Nivolumab + Ipilimumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 237	N <sup>a</sup> = 240	N <sup>a</sup> = 262	N <sup>a</sup> = 235
Alter [Jahre]				
MW (SD)	63 (10)	63 (10)	64 (8)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	18 / 82	25 / 75	27 / 73	29 / 71
Abstammung, n (%)				
weiß	150 (63)	135 (56)	234 (89)	203 (86)
schwarz oder afroamerikanisch	6 (3)	7 (3)	3 (1)	4 (2)
asiatisch	67 (28)	83 (35)	23 (9)	22 (9)
andere	14 (6)	15 (6)	2 (< 1)	6 (3)
geographische Region, n (%)				
Westeuropa / Nordamerika/ Osteuropa	139 (59)	125 (52)	180 (69)	158 (67)
Asien	52 (22)	62 (26)	21 (8)	22 (9)
Rest der Welt (inkl. Japan)	46 (19)	53 (22)	61 (23)	55 (23)
Raucherstatus, n (%)				
aktiv / ehemalig	202 (85)	182 (76)	229 (87)	205 (87)
niemals	35 (15)	58 (24)	33 (13)	30 (13)
ECOG-PS, n (%)				
0	80 (34)	82 (34)	89 (34)	77 (33)
1	157 (66)	158 (66)	172 (65)	158 (67)
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studie mit Nivolumab + Ipilimumab	
	POSEIDON		CA209-9LA	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Nivolumab + Ipilimumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 237	N <sup>a</sup> = 240	N <sup>a</sup> = 262	N <sup>a</sup> = 235
Histologie, n (%)				
plattenepithelial	88 (37)	90 (38)	81 (31)	75 (32)
nicht plattenepithelial	149 (63)	150 (63)	181 (69)	160 (68)
Hirnmetastasen, n (%)	23 (10)	34 (14)	45 (17)	35 (15)
Krankheitsstadium, n (%)				
IIIA	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.
IIIB	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.
IV	235 (99) <sup>b</sup>	240 (100) <sup>b</sup>	243 (93)	222 (94)
IVA	123 (52)	120 (50)	k. A.	k. A.
IVB	112 (47)	120 (50)	k. A.	k. A.
rezidierte bis metastasierte Erkrankung	k. A.	k. A.	19 (7)	13 (6)
Krankheitsstatus, n (%)				
lokal fortgeschritten	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
metastasiert	236 (> 99)	240 (100)	k. A.	k. A.
fehlend	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.
PD-L1-Status, n (%)				
≥ 1 %	112 (47)	110 (46)	127 (48)	106 (45)
< 1 %	125 (53)	130 (54)	135 (52)	129 (55)
Anzahl der Metastasen zu Studienbeginn, MW(SD) bzw. Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Metastasierung, n (%)				
M0	33 (14)	28 (12)	k. A.	k. A.
M1	5 (2)	8 (3)	k. A.	k. A.
M1A	76 (32)	68 (28)	k. A.	k. A.
M1B	43 (18)	49 (20)	k. A.	k. A.
M1C	79 (33)	87 (36)	k. A.	k. A.
MX	0 (0)	0 (0)	k. A.	k. A.
fehlend	1 (< 1)	0 (0)	k. A.	k. A.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Studie mit Tremelimumab + Durvalumab		Studie mit Nivolumab + Ipilimumab	
	POSEIDON		CA209-9LA	
	Tremelimumab + Durvalumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie	Nivolumab + Ipilimumab + Platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
	N <sup>a</sup> = 237	N <sup>a</sup> = 240	N <sup>a</sup> = 262	N <sup>a</sup> = 235
Zeit seit der initialen Diagnose [Monate], MW (SD bzw. Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
vorangegangene Therapien, n (%)				
adjuvant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
neoadjuvant	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
vorangegangene Radiotherapie, n (%)	38 (16)	44 (18)	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>	217 (94)	235 (99) <sup>d</sup>	209 (80)	149 (66)
Studienabbruch, n (%) <sup>e</sup>	202 (85)	225 (94)	42 (16)	33 (15)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studie POSEIDON (Datenschnitt 21.03.2021): Verschlechterung der Erkrankung (69,0 % vs. k. A.), unerwünschtes Ereignis (18,5 % vs. k. A.), Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (5,2 % vs. k. A.)</li> <li>▫ Studie CA209-9LA: Progression (48,1 % vs. 47,6 %) und Toxizität der Studienmedikation (20,8 % vs. 7,9 %).</li> </ul> <p>d. beinhaltet vermutlich auch den Abbruch von Pemetrexed; Patientinnen und Patienten, die die maximale Gabe an Chemotherapien erreicht haben und kein Pemetrexed erhalten, wurden vermutlich auch als Therapieabbrecher gezählt</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Studie POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021): Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 232; Vergleichsarm N = 238): Tod (81,4 % vs. 89,2 %)</li> <li>▫ Studie CA209-9LA: Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Interventionsarm N = 260; Vergleichsarm N = 227). Der häufigste Grund für einen Studienabbruch in beiden Behandlungsarmen war Tod (15,0 % vs. 12,8 %)</li> </ul> <p>ECOG-PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Nicht für alle interessierenden Patientencharakteristika liegen für die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA Angaben vor. Dennoch können aufgrund der vorliegenden Informationen Aussagen zur Ähnlichkeit der Patientenpopulationen zwischen den beiden Studien getroffen werden.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulationen aus den Studien POSEIDON und CA209-9LA waren im Mittel ca. 63 Jahre alt und überwiegend männlich. Die Patientinnen und Patienten beider Studien befanden sich nahezu alle im Krankheitsstadium IV. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen war zwischen den Studien vergleichbar und lag je nach Studie und Studienarm zwischen 10 % und 17 %.

Ein wesentlicher Unterschied liegt im geringeren Anteil Patientinnen und Patienten weißer Abstammung in der Studie POSEIDON verglichen mit der Studie CA209-9LA. Dieser liegt in der Studie POSEIDON bei 60 % in der Studie CA209-9LA bei 88 % jeweils bezogen auf beide Studienarme. In der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht weißer Abstammung waren asiatische, schwarz/afroamerikanische sowie weitere Patientengruppen, wobei die Gruppe der asiatischen Patientinnen und Patienten in beiden Studien den größten Anteil ausmacht. Der Anteil der asiatischen Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %).

Insgesamt sind die Patientenpopulationen mit Ausnahme des Merkmals Abstammung der beider Studien hinreichend vergleichbar. Zur Relevanz der Unterschiede im Merkmal Abstammung in den Patientenpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA bezüglich der Ähnlichkeitsprüfung für den indirekten Vergleich siehe Abschnitt I 4.1.3.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

Tabelle 24 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehrseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Behandlungskomponente / Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>POSEIDON (Datenschnitt 12.03.2021)</b>	N <sup>a</sup> = 231	N <sup>a</sup> = 240
Behandlungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Gesamt		
Median [Min; Max]	6,7 [0,5; 40,2]	4,1 [0,2; 42,3]
Mittelwert (SD)	10,4 (10,3)	6,1 (7)
Tremelimumab		
Median [Min; Max]	4,6 [0,5; 8,7]	–
Mittelwert (SD)	4 (1,7)	–
Durvalumab		
Median [Min; Max]	6,4 [0,5; 40,2]	–
Mittelwert (SD)	10,2 (10,2)	–
platinbasierte Chemotherapie		
Median [Min; Max]	3,4 [0,5; 39,6]	4,1 [0,2; 42,3]
Mittelwert (SD)	7,7 (8,9)	6,1 (7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>c</sup>		k. A. <sup>d</sup>
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	6,6 [0; 40,0]	4,7 [0; 41,7]
Mittelwert (SD)		k. A.
Gesundheitszustand (PGIC) <sup>e</sup>		
Median [Min; Max]	8,1 [0,7; 40,0]	5,4 [0,7; 41,7]
Mittelwert (SD)		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	6,6 [0; 40,0]	4,7 [0; 41,7]
Mittelwert (SD)		k. A.
Nebenwirkungen		
		k. A. <sup>f</sup>

Tabelle 24: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %) (mehreseitige Tabelle)

Vergleich Studie Endpunktkategorie Behandlungskomponente / Endpunkt	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>CA209-9LA (Datenschnitt 09.03.2020)</b>	N = 260 <sup>h</sup>	N = 227 <sup>h</sup>
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	5,6 [0,0; 23,5]	2,4 [0,0; 22,8]
Mittelwert (SD)	7,6 (k. A.)	4,4 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	14,1 [0,2; 27,2]	10,2 [0,1; 26,7]
Mittelwert (SD)	13 (6,7)	10,9 (6,5)
Morbidity		
Symptomatik (LCSS ASBI)		k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen		k. A.
<p>a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben des pU beziehen sich auf Wochen, dargestellt sind eigene Berechnungen in Monate</p> <p>c. Die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des jeweiligen Ereignisses oder bis zur Zensurierung.</p> <p>d. keine Angabe für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021; zum Datenschnitt 11.03.2022: Median [Min; Max] (Interventionsarm vs. Vergleichsarm): 13,1 [0,4; 55] vs. 11,4 [0,1; 55] in Monaten</p> <p>e. Angaben beziehen sich auf 210 (Interventionsarm) vs. 214 (Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten</p> <p>f. keine Angabe für den prädefinierten finalen Datenschnitt vom 12.03.2021; zum Datenschnitt 25.10.2021: Median [Min; Max] (Interventionsarm vs. Vergleichsarm): 7,8 [0,4; 52,3] vs. 5,6 [0,2; 53,6], Angaben in Monate; die Beobachtungsdauer wurde berechnet als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum frühesten Zeitpunkt des Eintretens der nachfolgenden Daten: 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Datum des Starts der ersten Folgetherapie oder Datum des Todes</p> <p>g. Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LCSS ASBI: Lung Cancer Symptom Scale - Average Symptom Burden Index; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PGIC: Patient Global Impression of Change; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Die Behandlungsdauern waren in der Studie POSEIDON bzw. CA209-9LA im Median im Interventionsarm ca. 1,6- (Studie POSEIDON) bzw. 2,3-mal (Studie CA209-9LA) so lang wie im

jeweiligen Vergleichsarm der Studien. Insgesamt waren die Behandlungsdauern in der Studie POSEIDON im Median länger als in der Studie CA209-9LA.

Angaben zu Beobachtungsdauern liegen in der Studie POSEIDON lediglich für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die Beobachtungsdauern waren für dieses Endpunkte im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm. Für das Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer für den herangezogenen Datenschnitt.

Für die Studie CA209-9LA liegen Angaben zu Beobachtungsdauern lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Beobachtungsdauern lagen im Mittel bei 13 Monaten im Interventionsarm und 11 Monaten im Vergleichsarm.

Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer der Studien POSEIDON und CA209-9LA anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da alle UE-Endpunkte geplant 90 Tage (Studie POSEIDON) bzw. 100 Tage (Studie CA209-9LA) nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Somit sind analog zu den betrachteten Unterschieden in den Behandlungsdauern auch die Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungen in beiden Studien länger im Interventionsarm verglichen mit dem Vergleichsarm und insgesamt in der Studie POSEIDON im Median länger als in der Studie CA209-9LA.

Insgesamt ist die mediane Behandlungsdauer in der Studie POSEIDON länger verglichen mit der Studie CA209-9LA. Es ist davon auszugehen, dass dies dadurch bedingt ist, dass zwar in beiden Studien eine Chemotherapie über 4 Zyklen vorgesehen war, in der Studie POSEIDON die Gabe jedoch bis zu maximal 6 Zyklen möglich war, wenn dies nach dem Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes klinisch indiziert war. 58 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der für die vorliegende Fragestellung relevanten Teilpopulation der Studie POSEIDON erhielten  $\geq 5$  Zyklen Chemotherapie. Die Ähnlichkeit bezüglich der Beobachtungsdauern zwischen den Studien kann wegen fehlender Angaben nicht eingeschätzt werden.

### **Folgetherapien**

Tabelle 25 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 25: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie bzw. Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie	Platinbasierte Chemotherapie
<b>Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>POSEIDON (Datenschnitt: 12.03.2021)</b>	N = 231	N = 240
Gesamt	102 (44,2)	142 (59,2)
Systemische Therapie	93 (40,3)	136 (56,7)
Chemotherapie	81 (35,1)	90 (37,5)
Immuntherapie	18 (7,8)	75 (31,3)
zielgerichtete Therapie	9 (3,9)	15 (6,3)
Strahlentherapie	37 (16,0)	50 (20,8)
Andere	3 (1,3)	6 (2,5)
<b>Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie</b>		
<b>CA209-9LA (Datenschnitt: 09.03.2020)</b>	N = 262	N = 235
Gesamt	94 (35,9)	108 (46,0)
Systemische Therapie	81 (30,9)	96 (40,9)
Chemotherapie	78 (29,8)	56 (23,8)
Immuntherapie	13 (5,0)	68 (28,9)
Zielgerichtete Therapie	15 (5,7)	10 (4,3)
Experimentelle Wirkstoffe	1 (0,4)	3 (1,3)
Strahlentherapie	31 (11,8)	34 (14,5)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der relevanten Teilpopulation der Studie POSEIDON erhielten 44 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 59 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. Von diesen Patientinnen und Patienten erhielt der Großteil der Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie (40 % vs. 57 % bezogen auf die relevante Teilpopulation), darunter am häufigsten eine Chemotherapie. Der am häufigsten eingesetzte Wirkstoff unter den Chemotherapien war gemäß den Angaben in den Studienunterlagen Docetaxel. Im Vergleichsarm waren die am häufigsten eingesetzten Immuntherapien Nivolumab und Pembrolizumab. Zielgerichtete Therapien lagen in beiden Studienarmen im 1-stelligen Bereich (4 % vs. 6 % bezogen auf die relevante Teilpopulation).

In der Studie CA209-9LA erhielten in der relevanten Teilpopulation 36 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 46 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm

eine antineoplastische Folgetherapie. Auch in dieser Studie waren im Interventionsarm die am häufigsten eingesetzten Folgetherapien eine Chemotherapie, darunter am häufigsten Carboplatin und Docetaxel. Im Vergleichsarm wurden Immuntherapien etwas häufiger als Chemotherapien eingesetzt (29 % vs. 24 %). Auch hier waren wie in der Studie POSEIDON die am häufigsten eingesetzten Immuntherapien Nivolumab und Pembrolizumab. Zielgerichtete Therapien wurden zu ca. 5 % in beiden Studienarmen als Folgetherapie eingesetzt.

Insgesamt wird die ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien bezüglich der Folgetherapien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage gestellt.

#### **I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich**

Nachfolgend werden zentrale Aspekte die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffend über die in Abschnitt I 4.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

##### **Studiendesign**

Beide eingeschlossene Studien sind multizentrische offene RCTs mit vergleichbarem Studiendesign. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für die Studien vergleichbar (siehe Tabelle 20 und Tabelle 21). Auch der Zeitraum der Studiendurchführung ist vergleichbar. Beide Studien begannen im Jahr 2017, die herangezogenen Datenschnitte sind vom März 2021 (Studie POSEIDON) und März 2020 (Studie CA209-9LA). Zur Vergleichbarkeit der Beobachtungsdauern der 2 Studien siehe Tabelle 24.

##### **Patientencharakteristika**

Die Patientenpopulationen der relevanten Teilpopulationen der Studie POSEIDON und CA209-9LA sind mit Ausnahme des Merkmals Abstammung hinreichend vergleichbar (siehe Tabelle 23). Wie bei der Beschreibung der Patientencharakteristika beschrieben, ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung in der Studie POSEIDON verglichen mit der Studie CA209-9LA wesentlich niedriger (60 % vs. 88 % jeweils bezogen auf beide Studienarme). Die größte Gruppe der Patientinnen und Patienten mit nicht weißer Abstammung sind in beiden Studien asiatische Patientinnen und Patienten. Der Anteil der asiatischen Patientinnen und Patienten in der Studie POSEIDON war dabei größer verglichen mit der Studie CA209-9LA (31 % vs. 9 %).

Aufgrund dieser unterschiedlichen Anteile wurde für die Ähnlichkeitsprüfung die Relevanz des Merkmals Abstammung dahin gehend geprüft, ob es ein relevanter Effektmodifikator ist.

Für die relevante Teilpopulation der Studie POSEIDON liegen dabei nur zum Datenschnitt 11.03.2022, nicht jedoch zum herangezogenen präspezifizierten Datenschnitt vom 12.03.2021 Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben vor. Zum Datenschnitt 11.03.2022 zeigt sich eine statistisch signifikante Effektmodifikation mit deutlichen qualitativen Unterschieden

zwischen den Ergebnissen für asiatische und nicht asiatische Patientinnen und Patienten. Für asiatische Patientinnen und Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Tremelimumab + Durvalumab im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie (HR: 1,45; 95 %-KI: [1,03; 2,06]), dagegen liegt für nicht asiatische Patientinnen und Patienten ein statistisch signifikanter Vorteil vor (HR: 0,57; 95 %-KI: [0,45; 0,72]).

In der Studie CA209-9LA liegen Subgruppenanalysen für das Merkmal Abstammung mit den Kategorien weiß versus asiatisch vor. In der relevanten Teilpopulation zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl für asiatische Patientinnen und Patienten als auch für Patientinnen und Patienten mit weißer Abstammung ein Vorteil von Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie, wobei dieser für asiatische Patientinnen und Patienten ausgeprägter war (HR: 0,19; 95 %-KI: [0,05; 0,69] vs. HR: 0,67; 95 %-KI: [0,53; 0,84]). Es zeigte sich jedoch keine statistisch signifikante Effektmodifikation ( $p = 0,058$ ) für das Merkmal Abstammung.

Insgesamt stellt damit das Merkmal Abstammung in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Angaben zum Merkmal Abstammung für die relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA wird für die Fragestellung 2 die Ähnlichkeitsannahme der Patientenpopulationen zwischen den Studien daher verworfen. Dies unterscheidet sich von Fragestellung 1, bei der sich für das Merkmal Abstammung keine Hinweise auf eine relevante bzw. qualitative Effektmodifikation in den Studien zeigen.

### **Eingesetzte Assays zur Bestimmung des PD-L1-Status**

In beiden Studien wurden Immunhistochemie-Assays zur Bestimmung der PD-L1-Status verwendet. In der Studie POSEIDON wurde der SP263-Assay, in der Studie CA209-9LA wurde der 28-8 pharmDX-Assay verwendet. Zwischen den beiden Assays zeigt sich eine moderate bis hohe Konkordanz [41].

### **Molekulare Testung des Tumorgewebes auf vorliegende Mutationen**

#### ***EGFR-Mutation und ALK-Translokation***

In den Studien POSEIDON und CA209-9LA wurden Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation eingeschlossen. In beiden Studien sollte eine vorherige Testung des Tumorgewebes bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliales Karzinom erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales Karzinom war eine Testung des Tumorgewebes nicht erforderlich. In der Studie CA209-9LA wurde dabei lediglich das Vorliegen einer EGFR-Mutation untersucht, eine Testung des ALK-Status war nicht vorgesehen. Sofern bei den Patientinnen und Patienten eine ALK-Translokation im Tumorgewebe bekannt war, waren diese jedoch von der Studie ausgeschlossen. In der Studie

POSEIDON erfolgte darüber hinaus keine Testung des EGFR- und ALK-Status, wenn das Vorliegen einer KRAS-Mutation im Tumorgewebe bekannt war.

Gemäß aktueller S3-Leitlinie sollen molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen inklusive EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen im Tumorgewebe von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV erfolgen [42]. Anders als in vorherigen Versionen dieser Leitlinie [43] besteht eine Einschränkung auf nicht plattenepitheliale Karzinome gemäß dieser aktualisierten Leitlinie nicht. Aufgrund des seltenen Vorkommens der EGFR-Mutationen bei plattenepitheliale NSCLC und der ALK-Mutationen (histologieübergreifend) [46] sowie zusätzlich dem geringeren Anteil der Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC in den beiden Studien wird davon ausgegangen, dass die fehlende EGFR-Testung des Tumorgewebes bei plattenepitheliale Karzinom sowie die fehlende Testung der ALK-Translokation in der Studie CA209-9LA die Ähnlichkeit bzw. Relevanz der Studienpopulationen nicht infrage stellt.

### **Weitere Mutationen**

Die in Fragestellung 1 beschriebene Einschätzung zum Hinweis des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich einer für die Studienpopulation infrage kommenden molekular stratifizierten Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) gelten gleichermaßen für diese Fragestellung (siehe Abschnitt I 3.1.3). Auch in der Studie CA209-9LA erfolgte keine Testung auf die im Hinweis des G-BA genannten Mutationen.

### **Ähnlichkeit des Brückenkomparators**

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparator eine „platinbasierte Chemotherapie“ gewählt. In den beiden eingeschlossenen Studien POSEIDON und CA209-9LA fallen darunter unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese wurden in beiden Studien vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt patientenindividuell ausgewählt. Die ausgewählten Chemotherapien sind zwischen den beiden Studien nicht identisch.

In Tabelle 26 ist dargestellt, welche platinbasierten Chemotherapien die Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen in den 2 Studien erhalten haben. Nachfolgende Angaben beziehen sich jeweils auf die relevanten Teilpopulationen der Studien.

Tabelle 26: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime und Erhaltungstherapien in den relevanten Vergleichsarmen (Brückenkomparatoren) der Studien POSEIDON und CA209-9LA: Fragestellung 2 (PD-L1-Expression < 50 %)

Studie mit Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	Studien mit Nivolumab + Ipilimumab + platinbasierte Chemotherapie
<b>POSEIDON (N = 240)</b>	<b>CA209-9LA (N = 235)<sup>a</sup></b>
<b>Nicht plattenepitheliale Histologie<sup>b</sup></b>	
<b>n = 150 (63 %)</b>	<b>n = 160 (68 %)</b>
Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 25 (16,7 %<sup>c</sup>)</li> <li>▪ Carboplatin: 120 (80,0 %<sup>c</sup>)</li> </ul>	Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 49 (30,6 %<sup>c</sup>)</li> <li>▪ Carboplatin: 103 (64,4 %<sup>c</sup>)</li> </ul>
Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 95 (63,3 %)<sup>c</sup></li> </ul>	Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A. für die relevante Teilpopulation</li> </ul>
nab-Paclitaxel + Carboplatin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe unter plattenepithelial und nicht plattenepithelial</li> </ul>	
<b>Plattenepitheliale Histologie<sup>d</sup></b>	
<b>n = 90 (38 %)</b>	<b>n = 75 (32 %)</b>
Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 14 (15,6 %<sup>c</sup>)</li> <li>▪ Carboplatin: 69 (76,7 %<sup>c</sup>)</li> </ul>	
nab-Paclitaxel + Carboplatin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe unter plattenepithelial und nicht plattenepithelial</li> </ul>	Paclitaxel + Carboplatin: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 73 (97,3 %<sup>c</sup>)</li> </ul>
<b>Plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale Histologie<sup>e</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nab-Paclitaxel + Carboplatin: 12 (5,0 %)</li> </ul>	
<b>Gesamt<sup>e</sup></b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 39 (16,3 %)<sup>c</sup></li> <li>▪ Carboplatin: 201 (83,8 %)<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cisplatin: 49 (20,9 %)</li> <li>▪ Carboplatin: 176 (74,9 %)<sup>c</sup></li> </ul>
a. Im Vergleichsarm wurde nach Angaben des pU 1 Patientin bzw. 1 Patient mit Carboplatin, Cisplatin und Pemetrexed und 1 Patientin bzw. 1 Patient mit Carboplatin, Paclitaxel und Pemetrexed behandelt; für 8 Patientinnen und Patienten liegt keine Angabe zur platinbasierten Chemotherapie vor. b. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie c. eigene Berechnung d. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie e. Prozente bezogen auf Patientinnen und Patienten des gesamten Vergleichsarms k. A.: keine Angaben; n: Patientinnen und Patienten mit jeweiliger Histologie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten (Teil-)Populationen	

### ***Platinkomponente des Brückenkomparators***

Tabelle 26 zeigt, dass Cisplatin und Carboplatin in den Vergleichsarmen der Studien POSEIDON und CA209-9LA ähnlich häufig eingesetzt wurden.

### ***Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators***

In den Studien POSEIDON und CA209-9LA konnten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie des Tumors – mit Ausnahme von 12 Patientinnen und Patienten, die in der Studie POSEIDON histologieunabhängig nab-Paclitaxel erhielten – ausschließlich Pemetrexed zusätzlich zur Platinkomponente erhalten.

Ein wesentlicher Unterschied besteht zwischen den beiden Studien bei der Chemotherapiekomponente für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie. In der Studie POSEIDON erhielten diese Patientinnen und Patienten– mit Ausnahme der oben genannten 12 Patientinnen und Patienten, die histologieunabhängig nab-Paclitaxel erhielten – ausschließlich Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente. In der Studie CA209-9LA konnte Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie ausschließlich Paclitaxel verabreicht werden.

### ***Erhaltungstherapie im Brückenkomparator***

Eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed war in beiden Studien nur bei nicht plattenepithelialer Histologie vorgesehen. In der Studie POSEIDON erhielten 63 % dieser Patientinnen und Patienten eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed. In der Studie CA209-9LA fehlen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erhaltungstherapie für die relevante Teilpopulation.

### ***Zusammenfassung***

Die beschriebenen Unterschiede zwischen den platinbasierten Chemotherapien der Studien POSEIDON und CA209-9LA – i) hauptsächliche Gabe von Gemcitabin in der Studie POSEIDON versus Gabe von Paclitaxel in der Studie CA209-9LA bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie sowie ii) fehlende Angaben zur Häufigkeit der Erhaltungstherapie in der Studie CA209-9LA für die relevante Teilpopulation – führen allein nicht dazu, dass die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich grundsätzlich infrage gestellt wird.

### ***Zusammenfassung der Ähnlichkeit der Studien im indirekten Vergleich***

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Die beiden Studien POSEIDON und CA209-9LA weisen ein sehr ähnliches Studiendesign auf. Unterschiede liegen zwischen den beiden Studien im Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Der wesentliche Unterschied zwischen den relevanten Teilpopulationen der Studien POSEIDON und CA209-9LA liegt

innerhalb der Patientencharakteristika für das Merkmal Abstammung vor. Der Anteil an Patientinnen und Patienten weißer Abstammung ist in der Studie POSEIDON verglichen mit der Studie CA209-9LA deutlich niedriger. Das Merkmal Abstammung stellt dabei in der vorliegenden Datenkonstellation einen relevanten Effektmodifikator vor allem aufgrund der qualitativen Effektmodifikation in der Studie POSEIDON dar. Insgesamt wird die zentrale Annahme der Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich verworfen. Damit sind die für Fragestellung 2 vorgelegten Daten des pU für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

#### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive in der Erstlinientherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen**

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive in der Erstlinientherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht der des pU. Dabei zieht der pU den vorgelegten indirekten Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzen heran.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 27: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pembrolizumab als Monotherapie</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>▪ Cemiplimab als Monotherapie</li> <li>oder</li> <li>▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> <li>oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

Tabelle 27: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen <sup>c</sup> ; Erstlinientherapie <sup>d</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder</li> <li>▪ <b>Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1)</b> oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed<sup>f</sup>; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder</li> <li>▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

Tabelle 27: Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie –  
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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 <b>fett</b> markiert</p> <p>b. Der alleinige Vergleich gegenüber einer Therapieoption, die nur für einen Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie darstellt, ist in der Regel nicht ausreichend, um den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nachzuweisen.</p> <p>c. Vom G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezeichnet als Patientenpopulation ohne genomische EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Wortlaut gemäß Fachinformation verwendet.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>e. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.</p> <p>f. vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2].</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
4. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON); study D419MC00004; clinical study report (data-cutoff: 12 March 2021, final analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
5. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON); study D419MC00004; clinical study report addendum (data-cutoff: 11 March 2022) [unveröffentlicht]. 2022.
6. AstraZeneca. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination With Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients With Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) (POSEIDON). [online]. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000920-81](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000920-81).
7. AstraZeneca. Study of Durvalumab + Tremelimumab With Chemotherapy or Durvalumab With Chemotherapy or Chemotherapy Alone for Patients With Lung Cancer (POSEIDON) [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164616>.

8. AstraZeneca AB. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Comparative Global Study to Determine the Efficacy of Durvalumab or Durvalumab and Tremelimumab in Combination with Platinum-Based Chemotherapy for First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non Small-Cell Lung Cancer (Nsclc) (Poseidon) [online]. 2017 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=025-17>.
9. European Medicines Agency. Tremelimumab AstraZeneca; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tremelimumab-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf).
10. Johnson ML, Cho BC, Luft A et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. J Clin Oncol 2022; 41(6): 1213-1227. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00975>.
11. EU-Clinical Trials Register. 2014-000323-25 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000323-25>.
12. ClinicalTrials.gov. NCT02142738 - Titel: A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab Versus Platinum Based Chemotherapy in 1L Subjects With PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142738>.
13. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Zugriff: 18.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/278/#tab/dossier>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-06; Auftrag A17-28 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-69\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v2-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf).

17. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#dossier>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Addendum zum Auftrag A19-30; Auftrag A19-61 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
20. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
21. Reck M, Rodríguez–Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537-546. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score  $\geq$  50%. *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339-2349. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
23. EU-Clinical Trials Register. 2014-001473-14 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. 2023 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001473-14>.
24. ClinicalTrials.gov. NCT02220894 - Titel: A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02220894>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#nutzenbewertung>.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie); Addendum zum Auftrag A19-31; Auftrag A19-62 [online]. 2019 [Zugriff: 25.09.2019]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-62\\_Pembrolizumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A19-31\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-62_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-31_V1-0.pdf).
27. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#tab/dossier>.
28. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#tab/dossier>.
29. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
30. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects With PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042)-China Extension Study; NCT03850444 [online]. 2022 [Zugriff: 06.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03850444>.
31. Wu Y-L, Zhang L, Fan Y et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. Int J Cancer 2021; 148(9): 2313-2320. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33399>.
32. AstraZeneca. Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. AstraZeneca. IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Lilly. ALIMTA [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. medac. Gemedac 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. teva. Cisplatin Teva 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

38. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Fresenius Kabi. Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Koomen BM, Badrising SK, Van den Heuvel MM et al. Comparability of PD-L1 immunohistochemistry assays for non-small-cell lung cancer: a systematic review. *Histopathology* 2020; 76(6): 793-802. <https://dx.doi.org/10.1111/his.14040>.
42. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S-3 Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 2.1; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_2/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf).
43. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S-3 Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 1.0; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf).
44. Colombino M, Paliogiannis P, Cossu A et al. EGFR, KRAS, BRAF, ALK, and cMET genetic alterations in 1440 Sardinian patients with lung adenocarcinoma. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 209. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-019-0964-x>.
45. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4273-4281. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0318>.
46. LungCancerGroup Cologne. Treibermutationen beim Lungenkrebs [online]. 2023 [Zugriff: 13.06.2023]. URL: <https://www.lungcancergroup.de/molekularpathologie/#molekulare-testung>.
47. Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS et al. Targeting KRAS-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: One Mutation at a Time, With a Focus on KRAS G12C Mutations. *J Clin Oncol* 2020; 38(35): 4208-4218. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00744>.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

49. EU Clinical Trials Register. Eudra-CT-Nr. 2017-001195-35: A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined with Chemotherapy Compared to Chemotherapy by Itself as the First Treatment Given for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 9LA) [online]. 2023 [Zugriff: 23.01.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-001195-35/DE>.
50. ClinicalTrials.gov. NCT03215706: A Study of Nivolumab and Ipilimumab Combined With Chemotherapy Compared to Chemotherapy Alone in First Line NSCLC (CheckMate 9LA) [online]. 2022 [Zugriff: 26.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03215706>.
51. Bristol-Myers Squibb. A Phase 3, Randomized Study of Nivolumab Plus Ipilimumab in Combination With Chemotherapy vs Chemotherapy Alone as First Line Therapy in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080223887>.
52. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 17.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/#dossier>.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC); Addendum zum Auftrag A20-118 [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-57\\_nivolumab\\_addendum-zum-auftrag-a20-118\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-57_nivolumab_addendum-zum-auftrag-a20-118_v1-0.pdf).
54. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(2): 198-211. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30641-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30641-0).
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-118\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-118_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
56. Bristol Myers Squibb. OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
57. Bristol Myers Squibb. YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 30.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Tremelimumab + Durvalumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
( durvalumab OR MEDI-4736 ) AND ( tremelimumab OR CP-675 ) AND AREA[ConditionSearch] ( NSCLC OR lung cancer )

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(durvalumab* OR (MEDI 4736) OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (tremelimumab* OR CP-675 OR CP675 OR (CP 675)) AND (lung* OR NSCLC)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(durvalumab OR MEDI 4736 OR MEDI4736 OR MEDI-4736) AND (tremelimumab OR CP-675 OR CP675 OR CP 675) AND (lung OR NSCLC)

#### **Suche zu Pembrolizumab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

AREA[ConditionSearch] ( NSCLC OR lung cancer ) AND AREA[InterventionSearch] (Pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475 ) AND (cisplatin OR carboplatin)
--

## 2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475)) AND (cisplatin* OR carboplatin*) AND (lung* OR NSCLC)
---

## 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475) AND (cisplatin OR carboplatin) AND (lung OR NSCLC)
---

## Suche zu Nivolumab + Ipilimumab

### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

( nivolumab OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538 ) AND ( ipilimumab OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR mdx-010 OR mdx-101 OR bms-734016 OR moab ctla-4 ) AND AREA[ConditionSearch] ( NSCLC OR lung cancer )
--

### 2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

**Suchstrategie**

(nivolumab\* OR BMS-936558 OR BMS936558 OR (BMS 936558) OR MDX-1106 OR MDX1106 OR (MDX 1106) OR ONO-4538 OR ONO4538 OR (ONO 4538)) AND (ipilimumab\* OR BMS-734016 OR BMS734016 OR (BMS 734016) OR MDX-010 OR MDX010 OR (MDX 010)) AND (lung\* OR NSCLC)

**3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search / Advanced Search

**Suchstrategie**

(nivolumab OR BMS-936558 OR BMS 936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX 1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO 4538 OR ONO4538) AND (ipilimumab OR BMS-734016 OR BMS734016 OR BMS 734016 OR MDX-010 OR MDX010 OR MDX 010) AND (lung OR NSCLC)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$

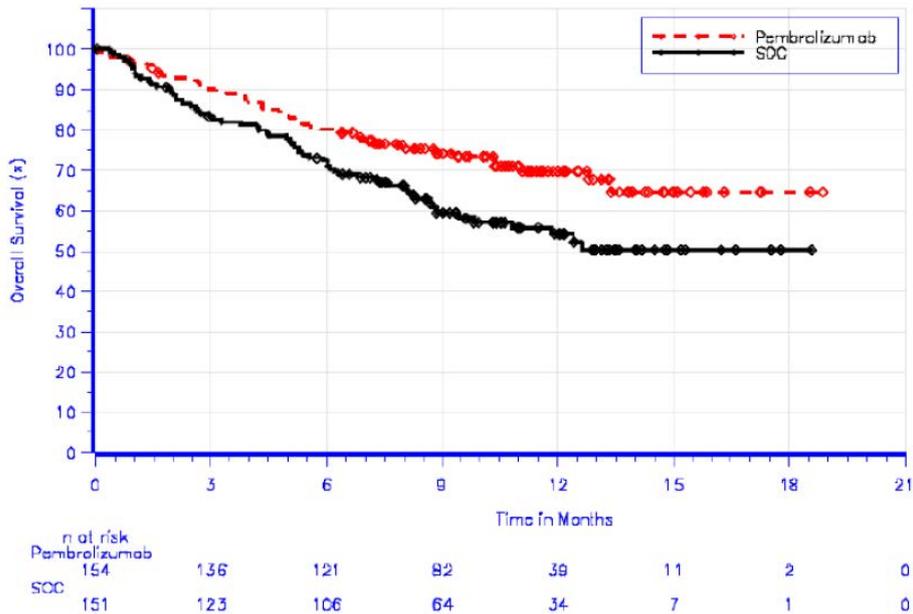


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016

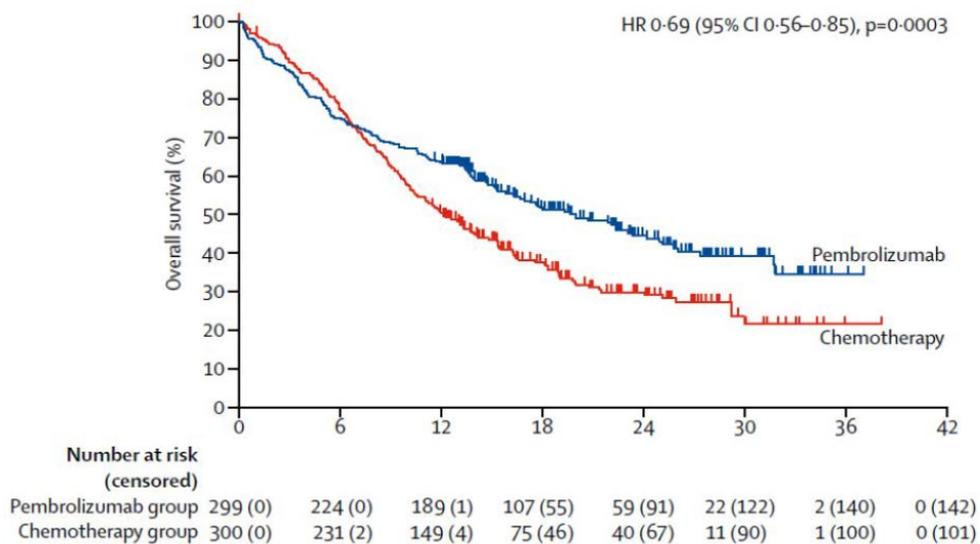
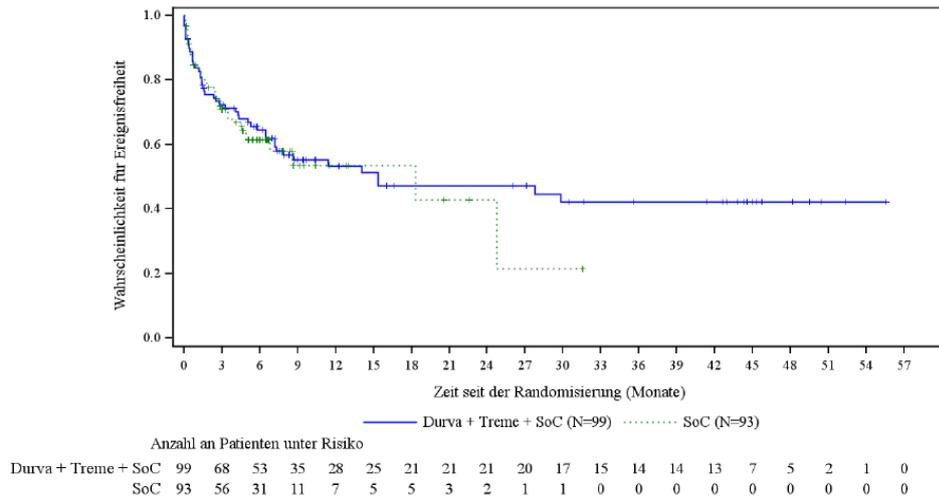


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE-042, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 26.02.2018



Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (22.03.2022) identisch sind, werden die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Dossier dargestellt.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ )

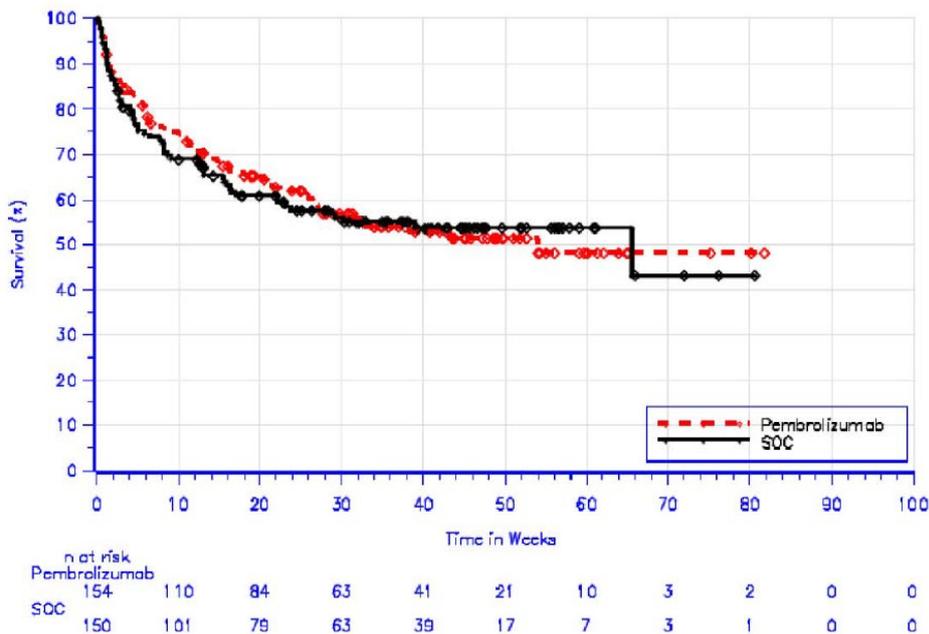


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016

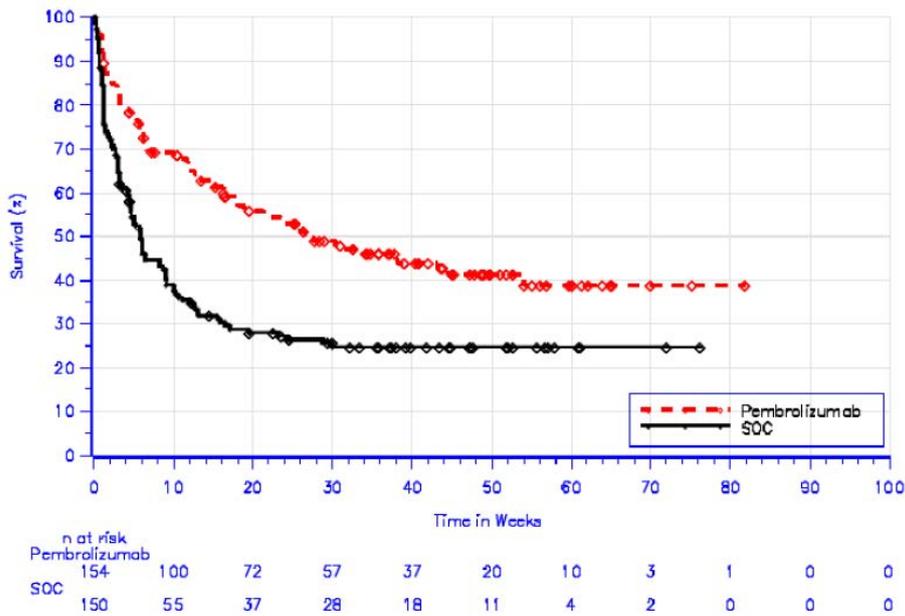
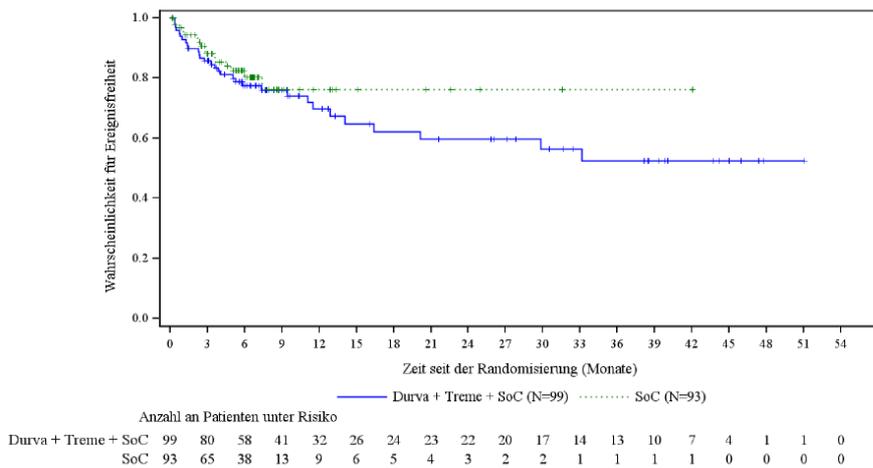


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016



Für den prädefinierten finalen Datenschnitt 12.03.2021 liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Da die Angaben zur Gesamtpopulation zwischen dem finalen prädefinierten Datenschnitt und dem vom pU im Dossier vorgelegten Datenschnitt (25.10.2021) sich nicht relevant voneinander unterscheiden, werden die Kaplan-Meier-Kurven aus dem Dossier dargestellt.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs mindestens 1 Wirkstoffkomponente (Studie POSEIDON, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ )

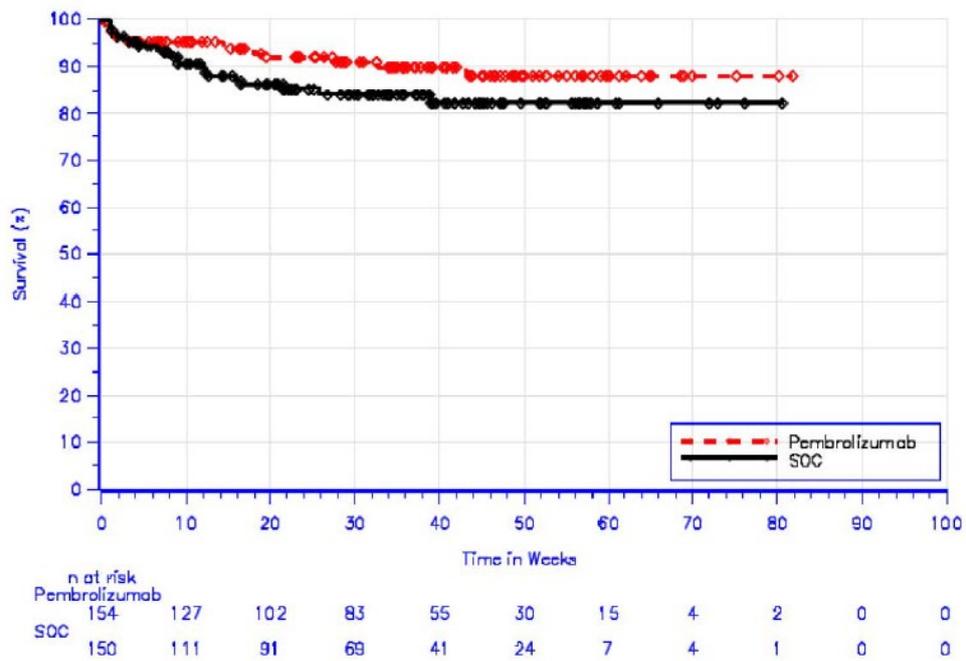
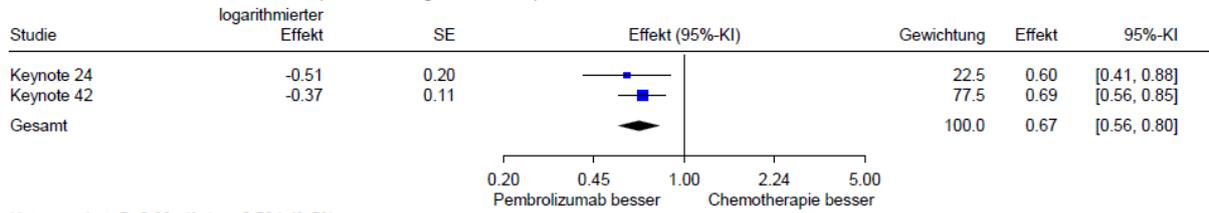


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Studie KEYNOTE-024, Fragestellung 1: PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ); Datenschnitt: 09.05.2016

## I Anhang C Forest Plot

Pembrolizumab vs. Platinbasierte Chemotherapie  
 Gesamtmortalität  
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität:  $Q=0.39$ ,  $df=1$ ,  $p=0.534$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 10: Metaanalyse mit festem Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben  
 (KEYNOTE-024 [Datenschnitt: 09.05.2016] und KEYNOTE-042 [Datenschnitt: 26.02.2018])

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Die Behandlung mit Tremelimumab AstraZeneca muss von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.*

*Tremelimumab 75 mg in Kombination mit Durvalumab 1.500 mg wird während einer platinbasierten Chemotherapie alle drei Wochen (21 Tage) für vier Zyklen (zwölf Wochen) angewendet. Nach der platinbasierten Chemotherapie wird Durvalumab 1.500 mg alle vier Wochen als Monotherapie und eine histologiebasierte Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle vier Wochen gegeben. Eine fünfte Dosis von Tremelimumab 75 mg sollte in Woche 16 parallel zu Durvalumab verabreicht werden.*

*Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise das Aussetzen oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung erforderlich.*

*Bei älteren Patienten (≥65 Jahre alt) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Erstlinienbehandlung in der POSEIDON Studie wurden einige Unterschiede bezüglich der Sicherheit zwischen älteren Patienten (≥65 Jahre) und jüngeren Patienten berichtet. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter gab es eine höhere Häufigkeit schwerwiegender Nebenwirkungen und eine höhere Abbruchrate aller Studienbehandlungen aufgrund von Nebenwirkungen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tremelimumab AstraZeneca ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

*Weder bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion noch bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen. Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind zu begrenzt, um Empfehlungen zur Dosierung geben zu können. Daten von Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt. Aufgrund der geringen Beteiligung hepatischer Prozesse bei der Clearance von Tremelimumab wird bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung von Tremelimumab AstraZeneca empfohlen, da kein Unterschied in der Exposition zu erwarten ist.*

*Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.*

*Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind zu beachten beim Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen wie Pneumonitis, Hepatitis, Kolitis, Endokrinopathien, Nephritis, Hautausschlag, Myokarditis, Pankreatitis oder bei sonstigen immunvermittelten Nebenwirkungen. Spezifische Informationen zum Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation enthalten. Patienten sollten auch auf Anzeichen und Symptome infusionsbezogener Reaktionen überwacht und gegebenenfalls entsprechend behandelt werden.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.7</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.15
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.16</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.17</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.18</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.29</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.30</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.23

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation ..... II.8

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group –Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TRM	Tumorregister München

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß den Fachinformationen von Tremelimumab und Durvalumab [1,2]. Demnach ist Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Mutationen oder anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Mutationen.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit einer Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression  $\geq 50$  % (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50$  % (Fragestellung 2).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelial Transitionsfaktor-Gens [METex14], Rearranged During Transfection [RET] oder C-ros Oncogene 1 [ROS1] gerichtet) in Betracht kommt.

Die Patientengruppe mit einem metastasierten NSCLC operationalisiert der pU als Patientinnen und Patienten im Stadium IV gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control, 8.Auflage [3].

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

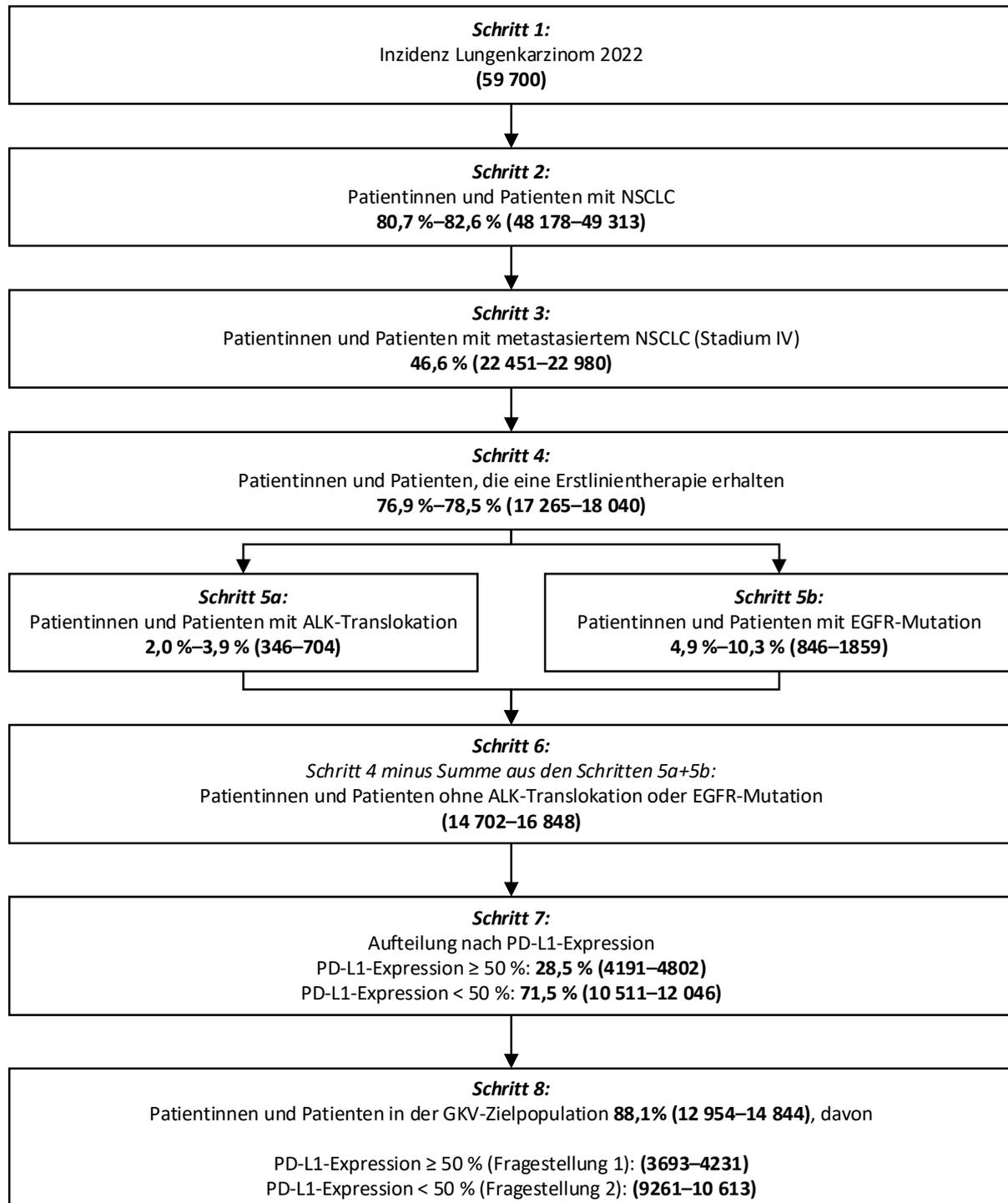
Der pU beschreibt einen großen Bedarf an Arzneimitteln, die eine Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und bei möglichst geringen Nebenwirkungen

und / oder Verringerung der Belastungen durch die Krankheitssymptome ermöglichen. Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % besteht laut pU ein erhöhter therapeutischer Bedarf.

## **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

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

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2022**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung setzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022 an. Hierzu entnimmt er dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [4] die prognostizierte Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2022, klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 und C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), in Höhe von 59 700 Patientinnen und Patienten.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 80,7 % bis 82,6 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu ca. 26 900 Fällen mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2020 [5]. Die Obergrenze basiert auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zu ca. 218 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2018 und verfügbaren Angaben zur Histologie [6]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 48 178 bis 49 313 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)**

Für die Ermittlung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV zieht der pU 3 Quellen heran: Anhand einer monozentrischen Kohortenstudie von Boch et al. mit insgesamt 552 Patientinnen und Patienten mit NSCLC, die zwischen Oktober 2009 und Dezember 2010 eingeschlossen wurden, berechnet er auf Basis derjenigen mit bekanntem UICC-Stadium einen Anteilswert in Höhe von 38,1 % für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium IV [7]. Der Auswertung der ADT entnimmt er bezogen auf ca. 86 100 Fälle mit Lungenkarzinom und bekanntem Stadium in den Jahren 2000 bis 2018 einen Anteilswert von 42,7 % in Stadium IV [6]. Anhand einer weiteren Publikation des TRM weist der pU zudem einen Anteilswert für das Stadium IV in Höhe von 59,1 % aus, der sich auf Basis von ca. 17 700 Fällen mit NSCLC und bekanntem Stadium ergibt [8]. Der pU bildet aus diesen 3 Anteilswerten einen ungewichteten Mittelwert in Höhe von 46,6 % und wendet diesen auf das Ergebnis aus Schritt 2 an. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 22 451 bis 22 980 Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV.

### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU eine Spanne in Höhe von 76,9 % bis 78,5 % an.

Die Untergrenze der Spanne leitet er aus der in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie ab. In dieser internationalen nicht interventionellen Studie erhielten 76,9 % der ca. 210 deutschen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV eine

Erstlinientherapie [9]. Für die Obergrenze bezieht sich der pU auf eine Analyse des deutschen Tumorregisters Lungenkarzinom aus einem früheren Verfahren zum NSCLC mit 1858 Patientinnen und Patienten aus den Jahren 2009 bis 2014. Daraus leitet der pU ab, dass 78,53 % der Patientinnen und Patienten mit NSCLC eine Erstlinientherapie erhalten haben [10]. Diese Anteilswerte überträgt er auf Schritt 3 und ermittelt somit eine Anzahl von 17 265 bis 18 040 Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten.

#### **Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation**

Mit Verweis auf das Bewertungsverfahren zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [11,12] setzt der pU eine Anteilsspanne von 2,0 % bis 3,9 % für Patientinnen und Patienten mit ALK-positiven Tumoren an und berechnet auf diese Weise eine Anzahl von 346 bis 704 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

#### **Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation**

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen setzt der pU die Anteilsspanne von 4,9 % bis 10,3 % an. Die Untergrenze basiert auf einer Analyse von 552 Patientinnen und Patienten der bereits beschriebenen Kohortenstudie von Boch et al. [7] (siehe Schritt 3). Für die Obergrenze zieht er eine Publikation zur deutschen multizentrischen REASON-Studie heran, in der Daten zu 4200 zwischen November 2009 und März 2011 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ausgewertet wurden [13]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 4 berechnet der pU eine Anzahl von 846 bis 1859 Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation.

#### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation**

Anschließend berechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation bzw. EGFR-Mutation, indem er die Summe der Obergrenzen der Schritte 5a und 5b von der in Schritt 4 ermittelten Untergrenze und die Summe der Untergrenzen der Schritte 5a und 5b von der Obergrenze aus Schritt 4 subtrahiert. Auf diese Weise berechnet er eine Anzahl von 14 702 bis 16 848 Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation.

#### **Schritt 7: Aufteilung nach PD-L1-Expression $\geq 50$ % bzw. $< 50$ %**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % verweist der pU auf eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers [14]. Die Auswertung umfasst insgesamt Angaben zu ca. 3700 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB, IIIC und IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden. Anhand von 2351 Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis auf PD-L1-Expression berechnet der pU einen Anteil von 28,5 % für Patientinnen und Patienten mit

einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  [14]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet er eine Anzahl von 4191 bis 4802 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ .

Für die Patientenpopulation mit einer PD-L1-Expression  $< 50\%$  setzt der pU dementsprechend einen Anteilswert in Höhe von 71,5 % (Differenz aus 100 % und dem Anteil für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ; siehe vorheriger Absatz) an und berechnet somit eine Anzahl von 10 511 bis 12 046 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 50\%$ .

### **Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,1 % [15,16] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 12 954 bis 14 844 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 3693 bis 4231 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  (Fragestellung 1) und
- 9261 bis 10 613 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression  $< 50\%$  (Fragestellung 2).

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt. Dieser Aspekt wird nachfolgend näher erläutert.

Bei seiner Herleitung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im metastasierten Stadium (Patientengruppe 1), für die eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren und für die somit ebenfalls eine Erstlinientherapie in diesem Stadium infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt.

Im Folgenden werden weitere kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV)**

Hinsichtlich der ADT-Auswertung [6] ist darauf hinzuweisen, dass sich der errechnete Anteilswert auf alle Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom, unabhängig vom histologischen Befund, bezieht. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung führen, da das kleinzellige Lungenkarzinom häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [17].

Bei der Auswertung des TRM ist zu beachten, dass gemäß Quelle für ca. 22 % aller Fälle keine Angabe zum UICC-Stadium vorliegt [8]. Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die keine Angaben zum UICC-Stadium verfügbar sind. Somit geht der pU implizit davon aus, dass der Anteil mit Stadium IV bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum UICC-Stadium. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen mit unbekanntem Stadium (ca. 22 %) zu Unsicherheit bei der Anteilsberechnung.

### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten**

Für die Anteilswerte in diesem Schritt ist zu beachten, dass die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010 [9] bzw. 2009 bis 2014 [10] stammen. Die Anteilswerte sind vor allem aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar.

Grundsätzlich kommt als Obergrenze für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 eine Erstlinientherapie infrage. Das Vorgehen des pU führt daher an dieser Stelle für die Obergrenze zu einer Unterschätzung.

### **Zu Schritt 5a: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation**

Die vom pU angesetzte Anteilsspanne (2,0 % bis 3,9 %) entstammt ursprünglich der Nutzenbewertung zu Crizotinib aus dem Jahr 2016 [12] und basiert auf insgesamt 6 internationalen Publikationen.

Aus einer aktuellen Publikation mit Daten des deutschen CRISP-Registers [14], kann entnommen werden, dass der Anteilswert von Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem NSCLC auch höher liegen kann (bis 5,1 %; siehe frühere Bewertung [18,19]).

### **Zu Schritt 5b: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation**

In aktuelleren Verfahren aus den Jahren 2021 und 2022 [18-20] wurden höhere Anteilswerte von 14,1 % bzw. 14,2 % für Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen angesetzt. Diese basieren auf einer systematischen Recherche und Metaanalyse von Zhang et al. (2016) [21] sowie der Auswertung des CRISP-Registers von Griesinger et al. [14]. Angesichts dieser Datenlage ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutationen oberhalb der vom pU veranschlagten Spanne zu erwarten.

### **Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation oder EGFR-Mutation**

Der pU grenzt die Zielpopulation in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten ein, die keine ALK-Mutation oder EGFR-Mutation aufweisen. Dieses Kriterium ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [2]. Gemäß G-BA wird zudem davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation [22,23], RET-Fusion [24,25] oder ROS1-Mutation [26,27] sind jeweils Wirkstoffe zur stratifizierten Therapie in der Erstlinie zugelassen. Diese Patientinnen und Patienten sind demnach nicht von der seitens des G-BA zugrunde liegenden Operationalisierung der Zielpopulation umfasst.

Zudem ist es nicht sachgerecht, die auf Basis der Obergrenze aus Schritt 4 berechneten Patientenzahlen mit ALK- bzw. EGFR-Mutation letztlich von der Untergrenze aus Schritt 4 abzuziehen und umgekehrt.

### **Zu Schritt 7: Aufteilung nach PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$**

Es ist zu beachten, dass der verwendete Anteilswert unter Einbezug von Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation oder EGFR-Mutation berechnet wurde [14]. Die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf Patientinnen und Patienten ohne diese Aberrationen ist daher mit Unsicherheit versehen. Der Publikation ist zudem zu entnehmen, dass bei ca. 5,6 % der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis zwar eine positive PD-L1-Expression, aber keine konkrete Angabe zum Tumor Proportion Score dokumentiert wurde. Ein Teil dieser Patientinnen und Patienten könnte daher auch eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aufweisen.

Zudem wird beim Vorgehen des pU implizit davon ausgegangen, dass sich die Verteilung der Fälle ohne Testergebnis zur PD-L1-Expression genauso verhält wie die Verteilung der Fälle mit vorliegendem Testergebnis. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen ohne PD-L1-Testung in Höhe von ca. 37 % in der zugrunde liegenden Quelle [14] zu Unsicherheit bei der Anteilsberechnung.

### **Einordnung in bisherige Verfahren**

In einem vorangegangenen Verfahren [28,29] wurde für das gemäß Fachinformation gleichlautende Anwendungsgebiet eine ähnliche Anzahl an gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation geschätzt (Fragestellung 1 [PD-L1-Expression  $\geq 50\%$ ]: 3714 bis 4680 Patientinnen und Patienten; Fragestellung 2 [PD-L1-Expression  $< 50\%$ ]: 10 630 bis 11 503 Patientinnen und Patienten; gesamt: 14 343 bis 16 183 Patientinnen und Patienten). Zudem wurde in einem weiteren Verfahren für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  (hier Fragestellung 1) eine Spanne von 4462 bis 4650 Patientinnen

und Patienten angegeben, wobei die höhere Anzahl vor allem auf ein abweichendes Vorgehen hinsichtlich der abzuziehenden EGFR-Mutationsanteile bzw. des Anteils zur PD-L1-Expression zurückzuführen ist [30].

In den zugehörigen Bewertungen [31-33] wurde die ermittelte Patientenzahl – analog zum aktuellen Verfahren – jeweils als unterschätzt bewertet, da ebenfalls Patientinnen und Patienten vernachlässigt wurden, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht für die Jahre 2023 bis 2028 von einem kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms bei Frauen aus. Für Männer nimmt er an, dass die Raten für die Inzidenz und für die 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms im gleichen Zeitraum konstant bleiben. Auf Basis der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [34], schätzt der pU insgesamt bis zum Jahr 2028 einen Anstieg der Inzidenz auf 63 858 Patientinnen und Patienten bzw. einen Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf 109 611 Patientinnen und Patienten.

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie <sup>b</sup> , davon	12 954–14 844	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt: Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein metastasiertes Stadium progredieren, werden vernachlässigt.
	mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 1)	3 693–4 231	
	mit einer PD-L1-Expression $< 50\%$ (Fragestellung 2)	9 261–10 613	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA u. a. davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14, RET oder ROS1 gerichtet) in Betracht kommt. Dieses Kriterium bleibt seitens des pU im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unberücksichtigt.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
  - Pembrolizumab als Monotherapie oder
  - Atezolizumab als Monotherapie oder
  - Cemiplimab als Monotherapie oder
  - Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) 0-1 oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder
  - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder
  - Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder
  - Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC)
  
- Erwachsene mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $< 50\%$  ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):
  - Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 10\%$  bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie) macht der pU für die platinbasierte Chemotherapie Angaben zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin oder Pemetrexed) sowie zu Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab macht der pU Angaben zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) sowie zu Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel.

## **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [1,2,35-48].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [49]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner

(Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für Tremelimumab und Durvalumab macht der pU Angaben für das 1. Behandlungsjahr und differenziert dabei in einer Kombinations- und Erhaltungsphase. In der Kombinationsphase geht der pU für Tremelimumab und Durvalumab während der platinbasierten Chemotherapie von 1 Behandlung alle 3 Wochen über insgesamt 4 Zyklen aus. Für die platinbasierte Chemotherapie geht der pU dabei für Cisplatin bzw. Carboplatin von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für eine Dauer von 4 Zyklen aus. Für die Kombinationspartner im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie (nab-Paclitaxel, Gemcitabin bzw. Pemetrexed) geht der pU entsprechend den Fachinformationen [35,39,43] von 1 Gabe (Pemetrexed) bis 3 Gaben (nab-Paclitaxel) pro Zyklus aus. Im Anschluss an die ersten 4 Zyklen geht der pU von einer kontinuierlichen Erhaltungstherapie mit Durvalumab alle 4 Wochen aus. Zudem wird eine 5. Dosis von Tremelimumab parallel im Rahmen der Erhaltungstherapie von Durvalumab gegeben. Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC, die während der platinbasierten Chemotherapie Pemetrexed in Kombination mit Cisplatin bzw. Carboplatin erhalten haben, veranschlagt der pU zusätzlich eine kontinuierliche Erhaltungstherapie mit Pemetrexed alle 4 Wochen.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel und Carboplatin geht der pU für alle Wirkstoffe zunächst von einer 3-wöchigen Behandlung für 4 oder 6 Zyklen aus. Anschließend wird Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab kontinuierlich alle 3 Wochen geben.

In den Fachinformationen [1,2,35-48] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [49] ist überwiegend keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Lediglich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist die maximale Behandlungsdauer begrenzt (auf 24 Monate) [40,41]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Pembrolizumab als Mono- oder Kombinationstherapie ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation neben dem vom pU gewählten Behandlungsmodus alle 3 Wochen (200 mg) die Behandlung auch alle 6 Wochen (400 mg) erfolgen kann [45].

## **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen überwiegend den Fachinformationen [1,2,35-48].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Tremelimumab, Durvalumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Pembrolizumab und Nivolumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von 1,91 m<sup>2</sup> berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172,5 cm laut Mikrozensus 2021 [50].

Bei Tremelimumab und Durvalumab ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [1,2] bei einem Gewicht von weniger als 34 kg bzw. 30 kg nach Körpergewicht dosiert wird.

Für den Verbrauch von Cisplatin setzt der pU im Rahmen der zu bewertenden Therapie eine Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Gemäß der Fachinformationen [1,2] von Tremelimumab bzw. Durvalumab müssen für die Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie die jeweiligen Fachinformationen für die Dosierungshinweise herangezogen werden. Für Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed ist die angesetzte Dosierung nachvollziehbar [43]. Für Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin kommt es in der Obergrenze zu einem höheren Verbrauch als vom pU veranschlagt, da gemäß Fachinformation [35] eine Dosierung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin von 75 bis 100 mg/m<sup>2</sup> KOF empfohlen wird.

Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [49] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. Area under the Curve (AUC) 6 mg/ml pro Minute pro Gabe angegeben. Zusätzlich wird gemäß Fachinformation [39] für Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel eine Dosierung empfohlen, die einer AUC von 6 mg \* min/ml entspricht. Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Tragenden Gründe zum Beschluss eines vorangegangenen Bewertungsverfahrens (Pembrolizumab [51]) des G-BA jeweils eine Dosierung von 500 mg/m<sup>2</sup> KOF an. Dabei ist zu beachten, dass der pU bei den Kombinationen:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen Carboplatin
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum und
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

einen Verbrauch von 950 mg pro Patientinnen und Patienten je Behandlungstag angibt. Unter Berücksichtigung des oben genannten Mikrozensus aus dem Jahr 2021 [50] ergibt sich für Carboplatin in der jeweiligen Kombination ein geringfügig höherer Verbrauch (955 mg), den der pU im Rahmen seiner weiteren Kostenberechnungen bei allen carboplatinhaltigen Kombinationstherapien korrekt veranschlagt.

Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und 4 oder 6 Zyklen Paclitaxel und Carboplatin veranschlagt der pU einen Verbrauch für Paclitaxel von 200 mg/m<sup>2</sup> KOF. Unter Berücksichtigung der Fachinformation [36] wird Paclitaxel in der Dosierung 175 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Dies führt zu einem geringeren Verbrauch als vom pU veranschlagt. Für

Bevacizumab setzt der pU einen Verbrauch von 15 mg/kg Körpergewicht an. Dies ist als Obergrenze nachvollziehbar. Alternativ kann Bevacizumab gemäß Fachinformation [48] auch in der Dosierung 7,5 mg/kg Körpergewicht gegeben werden.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tremelimumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2023, der erstmaligen Listung wieder.

Der pU gibt als Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe den 01.01.2023 an. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Apothekenrabatt noch 1,77 €. Der pU veranschlagt stattdessen 2,00 €. Dieser Apothekenrabatt gilt seit dem 01.02.2023. Die vom pU angegebenen Kosten stimmen für die weiteren Wirkstoffe mit dem letztgenannten Stand der Lauer-Taxe überein. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für die Obergrenze von Cisplatin in der Kombination mit Gemcitabin (siehe Abschnitt II 2.2) steht ein wirtschaftliches Präparat für Cisplatin als das von pU veranschlagte zur Verfügung (Wirkstärke 100 mg).

Für Gemcitabin lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 2000 mg und 2-mal 200 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 1000 mg und 2-mal 200 mg) ist.

Für Paclitaxel lässt sich zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 ein wirtschaftlicheres Präparat als das von pU veranschlagte identifizieren.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (z. B. 0,9%ige Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Für Pemetrexed und Paclitaxel setzt er Kosten im Rahmen der Begleitmedikation an. Diese sind jedoch nur in Teilen nachvollziehbar, da beispielsweise für Therapieregime mit begrenzten Zyklenzahlen wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen.

Für alle Wirkstoffe veranschlagt der pU Kosten für die Infusionstherapie. Diese sind – mit Ausnahme der gleichzeitigen Erhaltungstherapie von Durvalumab und Pemetrexed im Rahmen der zu bewertenden Therapie – nachvollziehbar. Für Durvalumab und Pemetrexed in der Erhaltungstherapie setzt der pU mehrere Ziffern gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes im Rahmen der Infusionstherapie an, die nicht in derselben Sitzung angesetzt werden können.

Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,2,35-48] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 100 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [52,53].

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Die jeweiligen Bewertungen beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr.

### **Zu bewertende Therapie**

Der pU ermittelt für Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 120 241,14 € bis 150 080,68 € pro Patientin bzw. Patient, die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Tremelimumab + Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabin bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Tremelimumab + Durvalumab + Carboplatin + Pemetrexed ergeben (jeweils inkl. Erhaltungstherapie mit Durvalumab [Untergrenze] bzw. Durvalumab + Pemetrexed [Obergrenze]; siehe Abschnitt II 2.1). Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten sind in der Unter- und Obergrenze für das 1. Jahr plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU veranschlagten Kosten für die Infusionstherapie können im Rahmen der gleichzeitigen Erhaltungstherapie von Durvalumab und Pemetrexed abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes zu beachten:

- Für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab und Carboplatin und Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten für das 1. Jahr überschätzt, da insbesondere ein geringerer Verbrauch für Paclitaxel anfällt als vom pU veranschlagt. Zudem fällt für Bevacizumab in

der Untergrenze ein geringer Verbrauch an als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.2).

- Für Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin sind die Arzneimittelkosten in der Obergrenze rechnerisch nicht nachvollziehbar und überschätzt.
- Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel sowie für Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel entstehen zum 01.02.2023 jeweils niedrigere Arzneimittelkosten im Vergleich zu den vom pU zum 01.01.2023 angegebenen Arzneimittelkosten, da für Paclitaxel ein wirtschaftlicheres Präparat zur Verfügung steht.

Die Angaben des pU zu allen weiteren Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (für das 1. Jahr) plausibel.

Für alle aufgeführten Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4).

Für Pembrolizumab können je nach Behandlungsmodus (alle 6 statt alle 3 Wochen) auch geringere Kosten für die Infusionstherapie sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>zu bewertende Therapie</b>						
Tremelimumab + Durvalumab + platinbasierte Chemotherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen; Erstlinientherapie	116 153,01 <sup>b, c, -</sup> 145 653,33 <sup>b, d</sup>	727,35 <sup>b, d, -</sup> 988,13 <sup>b, c</sup>	3100,00 <sup>b, c, -</sup> 3700,00 <sup>b, d</sup>	120 241,14 <sup>c, -</sup> 150 080,68 <sup>d</sup>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Unter- und Obergrenze für das 1. Jahr plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sowie die Kosten für die Infusionstherapie im Rahmen der Erhaltungstherapie können abweichen.
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Pembrolizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen, Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	93 514,21	133,98	1740,00	95 388,19	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab		67 863,65– 71 692,26	145,24– 212,23	1740,00– 2610,00	69 748,89– 74 514,49	
Cemiplimab		71 468,24	133,98	1740,00	73 342,22	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie <sup>e</sup>	(siehe oben)	128 669,18 <sup>f</sup> – 133 348,44 <sup>g</sup>	326,64 <sup>g</sup> – 636,31 <sup>f</sup>	3210,00 <sup>f</sup> – 3410,00 <sup>g</sup>	132 515,49 <sup>f</sup> – 137 085,08 <sup>g</sup>	Die Arzneimittelkosten sind in der Unter- und Obergrenze für das 1. Jahr plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie <sup>h</sup>		132 568,69 <sup>i</sup> – 139 196,53 <sup>j</sup>	1051,26 <sup>j</sup> – 3223,69 <sup>i</sup>	5220,00 <sup>i,j</sup>	141 012,38 <sup>i</sup> – 145 467,79 <sup>j</sup>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>k</sup>		119 115,01	1132,07	5220,00	125 467,08	Zum 01.02.2023 entstehen niedrigere Arzneimittelkosten (für Paclitaxel). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel <sup>k</sup>		141 214,58	1153,79	8700,00	151 068,37	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin <sup>h</sup>		147 565,06– 154 577,27	609,49– 796,13	4280,00– 5550,00	152 454,55– 160 923,40	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr überschätzt (Verbrauch Paclitaxel und Bevacizumab). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin <sup>h</sup>	(siehe oben)	78 829,25– 88 140,66	282,68– 418,39	3340,00– 5010,00	82 451,93– 93 569,05	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie <sup>h</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen, Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	132 568,69 <sup>i</sup> – 139 196,53 <sup>j</sup>	1051,26 <sup>j</sup> – 3223,69 <sup>i</sup>	5220,00 <sup>ji</sup>	141 012,38 <sup>i</sup> – 145 467,79 <sup>j</sup>	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel <sup>k</sup>		119 115,01	1132,07	5220,00	125 467,08	Zum 01.02.2023 entstehen niedrigere Arzneimittelkosten (für Paclitaxel). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel <sup>k</sup>		141 214,58	1153,79	8700,00	151 068,37	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab <sup>l</sup>		67 863,65– 71 692,26	145,24– 212,23	1740,00– 2610,00	69 748,89– 74 514,49	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin <sup>h</sup>	(siehe oben)	147 565,06– 154 577,27	609,49– 796,13	4280,00– 5550,00	152 454,55– 160 923,40	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr überschätzt (Verbrauch Paclitaxel und Bevacizumab). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin <sup>h</sup>		78 829,25– 88 140,66	282,68– 418,39	3340,00– 5010,00	82 451,93– 93 569,05	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie <sup>e</sup>		128 669,18 <sup>f</sup> – 133 348,44 <sup>g</sup>	326,64 <sup>g</sup> – 636,31 <sup>f</sup>	3210,00 <sup>f</sup> – 3410,00 <sup>g</sup>	132 515,49 <sup>f</sup> – 137 085,08 <sup>g</sup>	Die Arzneimittelkosten sind in der Unter- und Obergrenze für das 1. Jahr plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin <sup>m</sup>	(siehe oben)					
+ Vinorelbin		13 327,92– 18 174,86	463,88	5220,00	19 011,80– 23 858,74	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze überschätzt. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
+ Gemcitabin		16 662,25	463,88	5220,00	22 346,13	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
+ Docetaxel		22 345,09	329,90	3480,00	26 154,99	
+ Paclitaxel		25 600,80	1132,07	3480,00	30 212,87	Zum 01.02.2023 entstehen niedrigere Arzneimittelkosten. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
+ Pemetrexed	45 682,32	994,48– 1051,26	3480,00	50 156,80– 50 213,58	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carboplatin <sup>m</sup>	(siehe oben)					
+ nab-Paclitaxel		47 700,37	597,86	6960,00	55 258,23	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
<p>a. Angaben des pU, die sich jeweils auf das 1. Behandlungsjahr beziehen  b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU  c. mit Cisplatin und Gemcitabin als platinbasierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie mit Durvalumab  d. mit Carboplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie mit Durvalumab + Pemetrexed  e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1  f. mit Cisplatin und Vinorelbin als platinbasierte Chemotherapie  g. mit Carboplatin und nab-Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie  h. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC  i. mit Cisplatin als platinhaltige Chemotherapie  j. mit Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie  k. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC  l. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression <math>\geq 10\%</math> bei tumorinfiltrierenden Immunzellen  m. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen, da dies seiner Aussage nach derzeit nicht möglich sei. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformationen Tremelimumab und Durvalumab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert sind [1,2]. Der pU geht davon aus, dass die Behandlung überwiegend im ambulanten Bereich stattfindet.

### II 3 Literatur

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

1. AstraZeneca. Fachinformation IMFINZI 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Januar. 2023.
2. AstraZeneca. Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
3. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
4. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe [online]. 2021 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
5. Tumorregister München. Tumorregister München. ICD-10 C34: Lungentumor Survival [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34\\_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34_G-ICD-10-C34-Lungentumor-Survival.pdf).
6. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020-Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020. URL: [https://download.adt-netzwerk.com/8\\_gk\\_2020/8\\_bogk\\_2020\\_lunge.pdf](https://download.adt-netzwerk.com/8_gk_2020/8_bogk_2020_lunge.pdf).
7. Boch C, Kollmeier J, Roth A et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. BMJ Open 2013; 3(4): e002560. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002560>.
8. Tumorregister München. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf).
9. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447-461.  
<https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
10. Boehringer Ingelheim Pharma. Nintedanib (Vargatef)M; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2014 [Zugriff: 09.03.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/155/#dossier>.

11. Pfizer Pharma. Crizotinib (XALKORI); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/209/#dossier>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Crizotinib (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 09.06.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a15-59\\_crizotinib-neues-anwendungsgebiet\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a15-59_crizotinib-neues-anwendungsgebiet_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
13. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE et al. EGFR Mutation Status and First-Line Treatment in Patients with Stage III/IV Non–Small Cell Lung Cancer in Germany: An Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-14-1149>.
14. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer* 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). GKV-Mitglieder, mitversicherte Angehörige, Beitragssätze und Krankenstand [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie; Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 2.1; Dezember 2022; AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2022 [Zugriff: 14.12.2022]. URL: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version\\_2/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_2.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 02.11.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-67\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-67_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-98\\_cemiplimab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.10.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-86\\_osimertinib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-86_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
21. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016; 7(48): 78985-78993. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
22. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln; Tafinlar 75 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Roche. GAVRETO 100 mg Hartkapseln [online]. [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Lilly. Retsevmo [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Roche. Rozlytrek [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Pfizer. XALKORI 200/ 250 mg Hartkapseln; Fachinformation [online]. 2022 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Bristol-Myers Squibb. Ipilimumab (YERVOY); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 09.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/630/#dossier>.
29. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab (OPDIVO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 09.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/631/#dossier>.
30. Roche Pharma. Atezolizumab (Tecentriq); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 09.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#dossier>.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-118\\_nivolumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-118_nivolumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (NSCLC) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-116\\_ipilimumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-116_ipilimumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-69\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v2-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf).
34. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnungen bis 2070 - BEV-VARIANTE-06 Niedrige Geburtenhäufigkeit (G1L2W2) Stand: 19.12.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 21.09.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
35. AqVida. Fachinformation Gemcitabin AqVida 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Dezember. 2018.
36. AqVida. Fachinformation Paclitaxel AqVida 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2022.
37. AxioNovo. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2019.
38. Bendalis. Fachinformation Carboplatin Bendalis 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: März. 2022.
39. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation nab-Paclitaxel (Abraxane) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion. Stand der Informationen: April. 2021.
40. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Ipilimumab (YERVOY) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2022.
41. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Nivolumab (OPDIVO) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Oktober. 2022.
42. Puren Pharma. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: März. 2022.
43. Stadapharm. Fachinformation Pemetrexed STADA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli. 2021.
44. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Juli. 2021.
45. Merck Sharp Dohme. Fachinformation Pembrolizumab (KEYTRUDA) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: September. 2022.

46. Regeneron Ireland Designated Activity. Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: November. 2022.
47. Roche Registration. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Informationen: Februar. 2023.
48. Mylan. Abevmy 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2022. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.
50. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. 2019. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#beschluesse>.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06-AM-RL-XII-Relugolix-D-873-TrG.pdf>.
53. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).