

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.03.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als Erstlinientherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierenden nicht plattenepithelialen nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne Epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positive Tumormutationen.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel
2	Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie

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

b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokaltherapie haben.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt für beide Fragestellungen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt bei Fragestellung 1 aus den dargestellten Optionen eine platinbasierte Kombinationschemotherapie bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed aus.

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für das zu bewertende Arzneimittel und die Auswahl des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie:
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie
- Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed: platinbasierte Chemotherapie

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 herangezogen.

Bei den Studien KEYNOTE 021G (Kohorte G der Studie KEYNOTE 021) und KEYNOTE 189 handelt es sich jeweils um noch laufende randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudien. Die Studie KEYNOTE 021G ist eine offene Studie und es wird Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie verglichen. Die Studie KEYNOTE 189 ist verblindet und es wird Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie verglichen.

In beide Studien wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie gegen das NSCLC-Stadium IIIB bzw. IV war in beiden Studien nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 021G wurden insgesamt 123 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed (N = 60) oder mit ausschließlich Carboplatin und Pemetrexed (N = 63) zugeteilt. In die Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 616 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder mit ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Ob eine Patientin bzw. ein Patient als Platinkomponente Cisplatin oder Carboplatin erhielt, wurde von dem Prüfarzt vor Randomisierung entschieden.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht in beiden Studien den Vorgaben der Fachinformation. Die platinbasierte Chemotherapie wurde in den beiden Behandlungsarmen der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 jeweils identisch verabreicht und jeweils gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen, bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) (siehe unten). Die Platinkomponente der platinbasierten Chemotherapie wurde in beiden Studien für maximal 4 Zyklen verabreicht. Pemetrexed wurde in der Studie KEYNOTE 189 nach den initialen 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus weiter verabreicht, in der Studie KEYNOTE 021G lag dies im Ermessen des Prüfarztes.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 021G war die objektive Ansprechrate, die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 waren das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren in der Studie KEYNOTE 021G

das Gesamtüberleben sowie unerwünschte Ereignisse (UEs), in der Studie KEYNOTE 189 die Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

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

Carboplatin ist nur in Kombination mit nab-Paclitaxel für die Therapie des NSCLC in der Erstlinienbehandlung zugelassen, nicht aber in Kombination mit anderen Drittgenerationszytostatika. Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin im Off-Label-Use auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, für die eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommt. Die Auswahl der Platinkomponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt. Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung mit Carboplatin den Kriterien der AM-RL entsprach, in einer retrospektiven Befragung. Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich eine Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Für die vorliegende Fragestellung 1 ist aus den beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC sowie einer PD-L1-Expression < 50 %. Darüber hinaus mussten die Patientinnen und Patienten gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use mit Carboplatin behandelt worden sein. Der pU hat für diese Teilpopulation entsprechende Auswertungen für die beiden Studien KEYNOTE 021G (N = 40) und KEYNOTE 189 (N = 250) im Dossier vorgelegt. Diese Teilpopulation bildet die für die vorliegende Fragestellung relevante Patientenpopulation ab und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

Patientinnen und Patienten in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 konnten aus dem Vergleichsarm protokollgemäß nach einem bestätigten Krankheitsprogress und entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Dieser Therapiewechsel entspricht für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % der zugelassenen Anwendung von Pembrolizumab in der Zweitlinie.

In der Studie KEYNOTE 021G hatten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 31.05.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 7 (35 %) Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm auf eine Therapie mit Pembrolizumab gewechselt. In der Studie KEYNOTE 189 waren es zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 08.11.2017 in der relevanten Teilpopulation insgesamt 25 (28,4 %) Patientinnen und Patienten.

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den Intention-to-treat(ITT)-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) (siehe Fragestellung 2) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigt werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen diesen widersprüchlichen Angaben in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Module 4 B zu nicht plattenepitheliales NSCLC und 4 C zu plattenepitheliales NSCLC) nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die beiden Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 als niedrig eingestuft. Für die in der Studie KEYNOTE 189 erhobenen Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in der

Studie KEYNOTE 021G als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Aussagesicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

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

- **Verstopfung**

Für den Endpunkt Verstopfung zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptom jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- **Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen**

Für die Endpunkte Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö sowie Übelkeit und Erbrechen zeigt sich in der Studie KEYNOTE 189 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

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

In keinem der Endpunkte der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ- LC13 (Dyspnoe, Schmerzen (Thorax), Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Bluthusten, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen sowie periphere Neuropathie) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese

Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, in der Studie KEYNOTE 189 erhoben über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ausschließlich in der Studie KEYNOTE 189 erhoben.

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

In keinem der Endpunkte der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein Zusatznutzen ist für diese damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), immunvermittelte SUEs

Für die Endpunkte SUEs und immunvermittelte SUEs liegen für beide Studien (KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189) keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden

von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen nur verwertbare Ergebnisse aus der Studie KEYNOTE 189 vor. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Studienpool

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % gegenüber Pembrolizumab in der Monotherapie wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 % einen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.

Für die Intervention wurden die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert. Für den Komparator wurden die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zum Vergleich von Pembrolizumab (Monotherapie) mit einer platinbasierten Chemotherapie identifiziert.

Studiencharakteristika

Studien mit der Intervention: KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189

Die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 werden auch für die Bewertung des Zusatznutzens der Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) herangezogen. Die Beschreibung der Studiendesigns befindet sich in Fragestellung 1 der Kurzfassung.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich – wie bereits in der Dossierbewertung zum Projekt A17-06 beschrieben – um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 % aufwiesen. 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 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) zugeteilt. Für welche Behandlung eine Patientin bzw. ein Patient geeignet war, wurde vor Randomisierung von einem Prüfarzt patientenindividuell entschieden.

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Auch die für Fragestellung 2 als Brückenkomparator relevanten platinbasierten Chemotherapien (Cisplatin oder Carboplatin + Pemetrexed) wurden weitgehend gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen verabreicht bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) (siehe unten). 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.

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

KEYNOTE 042

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

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation. Auch Pemetrexed, das Bestandteil der für Fragestellung 2 als Brückenkomparator relevanten platinbasierten Chemotherapie (Carboplatin + Pemetrexed) war, wurde gemäß den Anforderungen in der Fachinformation verabreicht. Die Platin-komponente zur Chemotherapie 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.

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

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

Wie für die Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %) sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Kriterien der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL bei Anwendung von Carboplatin zu berücksichtigen. Weder für die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189, noch für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 war die Behandlung mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie explizit nach den Kriterien der AM-RL eingeschränkt. Daher zieht der pU – wie für die Fragestellung 1 – eine retrospektive Befragung der Prüfarzte heran. Dafür sollte der Prüfarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Aufgrund dessen ist es möglich eine Teilpopulation der Studie zu bilden, die Patientinnen und Patienten umfasst, die gemäß den Kriterien der AM-RL behandelt wurden. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten, die Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet im Wesentlichen erfüllen.

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

Auch für Fragestellung 2 ist aus den eingeschlossenen Studien jeweils eine Teilpopulation relevant. Dabei handelt es sich aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 um Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC und einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$. Darüber hinaus mussten wie für Fragestellung 1 diejenigen Patientinnen und Patienten mit Carboplatin als Behandlungskomponente gemäß den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use behandelt worden sein. Eine weitere Einschränkung der Studienpopulationen ergibt sich für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aus dem verfügbaren Brückenkomparator bestehend aus entweder Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed. Der pU hat für diese Teilpopulationen jeweils entsprechende Auswertungen für die 4 Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 021G sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 im Dossier vorgelegt. Insgesamt werden aus den 4 Studien 470 Patientinnen und Patienten (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie: 95; Pembrolizumab-Monotherapie: 165; Brückenkomparator [platinbasierte Chemotherapie]: 210) zur Bewertung herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

Ein Unterschied zwischen den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 besteht hauptsächlich im Brückenkomparator: In den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 erhielten die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm entweder Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed, in den Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 042 erhielten alle Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Vergleichsarm nur Carboplatin mit Pemetrexed. Ein weiterer Unterschied besteht bei dem Merkmal Region: In der Studie KEYNOTE 042 ist der Anteil der Patientinnen und Patienten aus Nicht-EU-Ländern deutlich höher als in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024. Zu der Studie KEYNOTE 021G liegen keine Angaben vor.

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

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

In allen 4 Studien sind Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm nach einem bestätigten Krankheitsprogress auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. Dieser Therapiewechsel entspricht für Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) der zugelassenen Anwendung von Pembrolizumab in der Zweitlinie.

In den relevanten Teilpopulationen waren dies in der Studie KEYNOTE 021G 4 (40 %) Patientinnen und Patienten, in der Studie KEYNOTE 189 11 (27,5 %), in der Studie KEYNOTE 024 28 (37,5 %) und in der KEYNOTE 042 16 (18,6 %).

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

Bei der Beschreibung der Operationalisierungen des Endpunkts Gesamtüberleben gibt der pU in seinem Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) für die Studien KEYNOTE 407 und KEYNOTE 042 an, Patientinnen und Patienten, die vom Kontrollarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln, in den statistischen Analysen zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren. Dem widersprechend findet sich in den dazugehörigen Ergebnistabellen im Zusammenhang mit den ITT-Analysen der Hinweis, dass die Beobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert wurde. Diese widersprüchlichen Angaben betreffen auch die Studie KEYNOTE 042, die der pU sowohl in sein Dossier zum plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 C) als auch in sein Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) eingeschlossen hat. In seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) macht der pU die Angabe, die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels zu zensieren, nicht. Er beschreibt jedoch auch nicht, dass keine Zensierung der Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab stattgefunden hat. Darüber hinaus macht der pU in seinem Dossier zum nicht plattenepithelialen NSCLC (Modul 4 B) bei der Beschreibung des Verzerrungspotenzials die Angabe, dass er den Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten bei der Analysemethodik auf Endpunktebene berücksichtigen werde. Es bleibt jedoch unklar, worauf er sich dabei bezieht.

Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind wegen diesen widersprüchlichen Angaben in seinem Dossier zu Pembrolizumab bei NSCLC (Modul 4 B zu nicht plattenepitheliales NSCLC und 4 C zu plattenepitheliales NSCLC) nicht verwertbar. Für eine sinnvolle Interpretation ist eine ITT-Analyse mit einer Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung bzw. des Datenschnitts erforderlich.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 4 Studien mit niedrig bewertet.

Für die in den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 024 erhobenen Endpunkte der Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [EORTC QLQ-LC13]) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegt jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Da somit auf jeder Seite des indirekten Vergleichs für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils nur Ergebnisse aus 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vorliegen, kann für diese kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden in den Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. In der Studie KEYNOTE 189 ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt die Aussagesicherheit eingeschränkt. Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), immunvermittelte UEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Ergebnisse

Die Gesamtschau der Datenlage für den indirekten Vergleich ergibt folgendes Bild: Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor bzw. die Endpunkte wurden in den Studien zum Teil nicht erhoben. Lediglich für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs liegen im indirekten Vergleich verwertbare Auswertungen vor. Daher ist trotz grundsätzlicher Eignung der Studien KEYNOTE 021G, KEYNOTE 189, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für den indirekten Vergleich in der vorliegenden Datensituation eine Nutzenbewertung mit einer anschließenden Abwägung der positiven und negativen Effekte nicht möglich. Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als Erstlinienbehandlung bei Erwachsenen mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Mutationen mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab + 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 des Wirkstoffs Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Basierend auf den verfügbaren Auswertungen zeigt sich in der Gesamtschau ein positiver Effekt beim Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), dem keine negativen Effekte gegenüberstehen. Da zum Gesamtüberleben jedoch keine verwertbaren Auswertungen für die relevante Teilpopulation verfügbar sind, ist es nicht möglich eine Gesamtaussage zum Zusatznutzen zu treffen.

Zusammenfassend ist damit für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem nicht plattenepitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen mit einer PD-L1-Expression von < 50 % ein Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie gegenüber Cisplatin bzw. Carboplatin jeweils in Kombination mit Pemetrexed nicht belegt.

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

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

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie.

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression < 50 % ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [3]) <i>oder</i> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel 	Zusatznutzen nicht belegt
Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutation bei Erwachsenen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ^b	Pembrolizumab als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten keine Indikation zur definitiven Lokalthherapie haben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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