

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Fragestellung relevante Teilpopulation

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

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

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

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

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

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

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

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

- Dysphagie

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

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)

- Körperliche Funktion

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

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

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), immunvermittelte SUEs

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

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

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

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

Immunvermittelte UEs

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

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

Studienpool

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

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

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

Studiencharakteristika

Studie mit der Intervention: KEYNOTE 407

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

Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 042

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

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

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

Umsetzung der AM-RL zur Anwendung von Carboplatin

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

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

Für die Fragestellung relevante Teilpopulationen der Studien

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

Ähnlichkeit der Studien im adjustierten indirekten Vergleich

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

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

Therapiewechsel vom Vergleichsarm auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab nach Krankheitsprogress

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

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

Methodik der Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben in der relevanten Teilpopulation unklar

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

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

Ergebnisse

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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