

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 (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 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)

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression < 50 % ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ≥ 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^e; 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)
<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. 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 ^{a, b}
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 ≤ 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 Prüffärztin bzw. des Prüffarztes 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 Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt. 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 ≤ 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 Prüferärztin bzw. einem Prüferarzt 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 Prüferärztin bzw. des Prüferarztes 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 ≥ 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 Prüffärztin bzw. einem Prüfarzt 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 Prüfarztes 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 ≥ 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 plattenepitheliale und nicht plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation mit einem ECOG-PS ≤ 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 bestimmbar 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 Prüffärztin bzw. den Prüfarzt.

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 ^a	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 ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 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) 	Zusatznutzen nicht belegt ^e

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 ^c ; Erstlinientherapie ^d	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 ≥ 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^f; 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) 	Zusatznutzen nicht belegt ^e

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

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	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 fett 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.