

Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The main part of the bar is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. To the left and right of this main segment are several smaller segments in various shades of blue and grey.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-47

Version: 1.0

Stand: 25.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1830

DOI: 10.60584/A24-47

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.04.2024

Interne Projektnummer

A24-47

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-47>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-47>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT02504372

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung-, Benefit Assessment, NCT02504372

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Moritz Felsch
- Katharina Frangen
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Ana Liberman
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.04.2024 übermittelt.

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.16
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.2.1 Design der Studie KEYNOTE 091.....	I.20
I 3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.22
I 3.2.3 Datenschnitte	I.22
I 3.2.4 Vom pU vorgelegte Teilpopulation	I.23
I 3.2.5 Geplante Dauer der Nachbeobachtung.....	I.23
I 3.2.6 Charakteristika der Patientinnen und Patienten.....	I.25
I 3.2.7 Studienverlauf	I.27
I 3.2.8 Folgetherapien.....	I.29
I 3.2.9 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	I.31
I 3.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.32
I 3.4 Limitationen der Studie KEYNOTE 091	I.32
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.35
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.35
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.40
I 4.3 Ergebnisse	I.42
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.49
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.50
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.50
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.56
I 6 Literatur.....	I.58
I Anhang A Suchstrategien.....	I.61
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.62
I Anhang B.1 Rezidive.....	I.62

I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.63
I Anhang D	Ergebnis und Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben.....	I.71
I Anhang E	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.73

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.8
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.25
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.28
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien und Folgeoperationen – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (Studie KEYNOTE 091)	I.30
Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.32
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.36
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.43
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten.....	I.44
Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.46
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten	I.51
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten	I.56
Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.57
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo	I.63

Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo I.67
Tabelle 23: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo.... I.68
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo I.69
Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Zeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab vs. Placebo..... I.71

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität, Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes).....	I.62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben.....	I.72

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEOSI	Adverse Event of special Interest
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13
EQ-5D VAS	EQ-5D visuelle Analogskala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control

I 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 gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	Beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA auf Grundlage der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie ≥ IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091 herangezogen.

Die Studie KEYNOTE 091 ist eine noch laufende, dreifach verblindete, randomisierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene

Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC und hohem Rezidivrisiko, definiert als Stadium IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] / Union for International Cancer Control [UICC] / des American Joint Committee on Cancer [AJCC]), nach vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) und unabhängig von der histologischen Klassifikation eingeschlossen. Innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung durfte keine Evidenz für die Erkrankung vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten außerdem einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Patientinnen und Patienten wurden unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen.

Vor der Randomisierung auf die Behandlungsarme konnten Patientinnen und Patienten gemäß Studienprotokoll maximal 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie bekommen. Insgesamt wurden 1177 Patientinnen und Patienten 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 590) oder Placebo (N = 587) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation. Gemäß Studienprotokoll war die Behandlung mit Pembrolizumab auf 18 Zyklen à 3 Wochen begrenzt und konnte bei Bedarf für bis zu 12 Wochen unterbrochen werden. Dies entspricht in etwa der in der Fachinformationen angegebenen maximalen Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr. In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien.

Relevante Teilpopulation

Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie vor. Diese Teilpopulation umfasst 506 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 504 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und wird als relevant betrachtet.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 24.01.2023 herangezogen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der Studie KEYNOTE 091 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt. Trotz Abweichungen in den empfohlenen Zeitabständen bei der Durchführung der bildgebenden Verfahren von den Leitlinien wird das Untersuchungsregime in der Studie KEYNOTE 091 insgesamt für die

vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

Limitationen der Studie KEYNOTE 091

Tumorstadieneinteilung erfolgte nach der 7. Auflage der IASLC/UICC/AJCC-Klassifikation

Die Studie KEYNOTE 091 startete im November 2015 als die 7. Auflage der Staging-Kriterien der IASLC/UICC/AJCC aktuell war. Diese Klassifikation ist während der Studienlaufzeit überarbeitet worden und die aktuell gültige 8. Auflage der Staging-Kriterien trat am 01.01.2017 in Kraft. Der pU gibt an, die Einteilung des Tumorstadiums beim Studieneinschluss während der gesamten Laufzeit der Studie aus Konsistenzgründen weiterhin anhand der 7. Auflage durchzuführen. Zwischen der 7. und 8. Auflage der Staging-Kriterien gibt es jedoch Unterschiede, die zu einer Änderung der Tumorklassifikation einiger Patientinnen und Patienten führen können. Eine Überführung der Stadieneinteilung auf die aktuell gültige 8. Auflage nimmt der pU nicht vor. Es ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation, die nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen und damit nicht innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse eingeschränkt. Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 091 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Erläuterung siehe unten), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive und der Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wird jeweils als niedrig eingestuft.

Alle Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, haben trotz gleicher medianer Beobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund eines unklaren Anteils an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation können auf Basis der Studie KEYNOTE 091 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar, da die im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 091 verabreichten systemischen Folgetherapien den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs nur unzureichend abbilden. Aus den Angaben zur Gesamtpopulation zeigt sich, dass nur maximal 35 % der Patientinnen und Patienten mit lokoregionärem Rezidiv und / oder Fernmetastasen im Vergleichsarm im Therapieverlauf einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben. Darüber hinaus ist unsicher, ob im Rahmen der Studie eine Testung auf die in den Leitlinien empfohlenen molekularen Marker erfolgt ist. Es ist somit unklar, ob Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium als Folgetherapie passende molekular-stratifizierte Therapien angeboten wurden.

Es ergibt sich für das Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete

Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-LC13

Dyspnoe, Husten, Hämoptoe, Mundschmerzen, Dysphagie, Periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere)

Für alle mit dem EORTC QLQ-LC13 erhobenen Endpunkte zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigen sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Behandlung auf 1 Jahr begrenzt ist, überwiegen diese negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß den geringen positiven Effekt deutlich.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung daher einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA auf Grundlage der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie ≥ IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	Beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA auf Grundlage der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie ≥ IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 07.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 05.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 13.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 08.05.2024),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
KEYNOTE 091 ^c (PEARLS)	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	ja [5]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab wird das Vorgehen in der placebokontrollierten Studie KEYNOTE 091 als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet (siehe Abschnitt I 3.2.1) und die Studie KEYNOTE 091 eingeschlossen.

Der Studienpool stimmt mit demjenigen des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 091	RCT, dreifach- verblindet, placebo- kontrolliert	erwachsene Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit pathologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB (T2a ≥ 4 cm) bis IIIA^b ▪ nach vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Pembrolizumab (N = 590) Placebo (N = 587) davon relevante Teilpopulation ^c : Pembrolizumab (n = 506) Placebo (n = 504)	Screening: innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung Behandlung: Pembrolizumab für maximal 18 Zyklen oder bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Loss to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende	206 Studienzentren in 29 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Estland, Frankreich, Griechenland, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Lettland, Niederlande, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russland, Schweiz, Slowenien, Spanien, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich 11/2015–laufend Datenschnitte ^e : ▪ 10.09.2020 ^f ▪ 20.09.2021 ^g ▪ 24.01.2023 ^h	primär: DFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Stadieneinteilung nach UICC/AJCC-Klassifikation, Auflage 7 (siehe auch Abschnitt I 3.4)</p> <p>c. Patientinnen und Patienten hatten nach der Tumorresektion eine adjuvante Chemotherapie</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Die noch nicht durchgeführte finale Analyse zum Gesamtüberleben ist vorgesehen nach Versterben von 130 Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) und 497 Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation, spätestens aber 10 Jahre nach Randomisierung der 1. Patientin / des 1. Patienten.</p> <p>f. Die 1. Interimsanalyse war geplant nach 90 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %).</p> <p>g. Die 2. Interimsanalyse war geplant nach 118 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %).</p> <p>h. Die finale DFS-Analyse war geplant nach 141 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) und 551 DFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation. Zu diesem Zeitpunkt und nach Sperrung der Datenbank wurde die Studie gemäß Studienprotokoll entblindet.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 091	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen (maximal 18 Zyklen)	Placebo i. v. alle 3 Wochen (maximal 18 Zyklen)
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> keine Dosisanpassung erlaubt; Unterbrechung bis zu 12 Wochen bei immunvermittelten UEs, medizinischen / chirurgischen Ereignissen oder logistischen Gründen, die nicht mit der Studientherapie zusammenhängen, erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> chirurgische Komplettresektion des NSCLC (Lobektomie, Sleeve-Lobektomie, Bi-Lobektomie oder Pneumonektomie)^a <p><u>Nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> vorherige neoadjuvante oder adjuvante Strahlentherapie und / oder neoadjuvante Chemotherapie für das aktuelle Malignom > 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie^b Vorbehandlung mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1/2, Anti-CD137, CTLA-4-Modulatoren oder anderen immunmodulierenden Wirkstoffen Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung^c <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>Erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> alle Begleitbehandlungen, die von der Prüffärztin / dem Prüfarzt für das Wohlergehen der Patientin / des Patienten als notwendig erachtet werden <p><u>Nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> jegliche gleichzeitige onkologische Behandlung (Operation, Radiotherapie, systemische Therapie) Immunsuppressiva, außer zur Behandlung von immunvermittelten UEs Immunmodulatoren systemische Glukokortikoide mit einem Äquivalent von mehr als 7,5 mg Prednison^d 		
<p>a. Keine Evidenz für das Vorliegen einer Erkrankung basierend auf den Befunden einer klinischen Untersuchung und einer radiologischen Baseline-Untersuchung (CT von Brust und Oberbauch, sowie CT/MRT des Gehirns) ≤ 12 Wochen vor Randomisierung</p> <p>b. Eine adjuvante Chemotherapie war nicht obligatorisch, wurde aber für Patienten im Stadium IB (T2a ≥ 4 cm) in Betracht gezogen und für die Stadien II und IIIA dringend empfohlen und entsprechend den nationalen und lokalen Leitlinien durchgeführt.</p> <p>c. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen war im gesamten Studienverlauf nicht erlaubt.</p> <p>d. Ausgenommen waren Patientinnen und Patienten, die während der Studie Endokrinopathien entwickelten, die eine Hormonersatztherapie erforderten.</p> <p>CT: Computertomografie; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; MRT: Magnetresonanztomografie; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1/L2: Programmed Cell Death-Ligand 1/2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 3.2.1 Design der Studie KEYNOTE 091

Bei der Studie KEYNOTE 091 handelt es sich um eine noch laufende, dreifach verblindete, randomisierte Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC und hohem Rezidivrisiko, definiert als Stadium IB (T2a ≥ 4 cm) bis IIIA (Klassifikation nach der 7. Auflage der International Association for the Study of Lung Cancer [IASLC] / Union for International

Cancer Control [UICC] / des American Joint Committee on Cancer [AJCC]), nach vollständiger Tumorresektion (R0-Resektion) und unabhängig von der histologischen Klassifikation eingeschlossen. Innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung durfte keine Evidenz für die Erkrankung vorliegen. Die entsprechende Einschätzung basierte auf den Befunden einer klinischen Untersuchung und einer radiologischen Baseline-Untersuchung (Computertomografie [CT] von Brust und Oberbauch, sowie CT oder Magnetresonanztomografie [MRT] des Gehirns). Die Patientinnen und Patienten mussten außerdem einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1, aufweisen. Während der Tumorresektion entnommene Proben wurden in einem Zentrallabor mittels Immunohistochemie auf Programmed-Cell-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression untersucht. Der für die PD-L1-Testung verwendete Test war das Agilent PD-L1 IHC 22C3 pharmDx-Kit [6]. Patientinnen und Patienten wurden unabhängig ihres PD-L1-Status eingeschlossen.

Vor der Randomisierung auf die Behandlungsarme konnten Patientinnen und Patienten gemäß Studienprotokoll maximal 4 Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie bekommen. Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhielten, sollten diese innerhalb von 12 Wochen nach der Operation beginnen, und die erste Studienbehandlung sollte mindestens 3 Wochen, aber nicht mehr als 12 Wochen nach der letzten Dosis der Chemotherapie verabreicht werden.

Insgesamt wurden 1177 Patientinnen und Patienten 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 590) oder Placebo (N = 587) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), adjuvante Chemotherapie (keine adjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie), PD-L1-Status kategorisiert nach Tumor Proportion Score (TPS) (negativ [TPS = 0 %] vs. schwach positiv [TPS = 1 bis 49 %] vs. stark positiv [TPS ≥ 50 %]) und Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien). Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur eine Teilpopulation der globalen Kohorte relevant, dies wird im Abschnitt zur relevanten Teilpopulation erläutert (siehe Abschnitt I 3.2.4).

Die Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm erfolgte weitgehend gemäß den Angaben der Fachinformation [7]. Gemäß Studienprotokoll war die Behandlung mit Pembrolizumab auf 18 Zyklen à 3 Wochen begrenzt und konnte bei Bedarf für bis zu 12 Wochen unterbrochen werden. Dies entspricht in etwa der in der Fachinformationen angegebenen maximalen Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr. Ein regelhafter Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Pembrolizumab war in der Studie KEYNOTE 091 nicht vorgesehen. In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien.

Der primäre Endpunkt der Studie KEYNOTE 091 ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Weitere sekundäre Endpunkte sind Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen.

I 3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

In der Studie KEYNOTE 091 wurde Placebo als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie war nicht auf einen Vergleich mit beobachtendem Abwarten ausgelegt, dennoch ist die Studie für einen solchen Vergleich geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Krankheitsstatus bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie KEYNOTE 091 durchgeführt:

- kontrastverstärkte CT-Untersuchung des Brustkorbs/Oberbauchs alle 12 Wochen (\pm 2 Wochen) während der Behandlungsphase; während des Follow-ups alle 6 Monate (\pm 4 Wochen) in Jahr 2 und 3, sowie jährlich (\pm 4 Wochen) ab Jahr 4
- CT und / oder MRT des Gehirns, falls klinisch angezeigt, z. B. bei Kopfschmerzen oder neurologischen Symptomen
- körperliche Untersuchung (ECOG-PS, Blutdruck, Gewicht, Herzfrequenz, Temperatur), falls laut Prüferin / Prüfer klinisch angezeigt

Laut der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms [8] existiert noch kein optimales Nachsorgekonzept für Patientinnen und Patienten mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion. Die Leitlinie empfiehlt eine vierteljährliche Untersuchung in den ersten 2 Jahren, anschließend eine halbjährliche Untersuchung und nach 5 Jahren den Einschluss in ein Lungenkrebs-Screeningprogramm. Die Untersuchung sollte eine dezidierte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und geeignete bildgebende Verfahren umfassen. Gemäß der europäischen Leitlinie zur Behandlung des frühen und lokal fortgeschrittenen NSCLC werden in den ersten 2 Jahren halbjährliche und anschließend jährliche Untersuchungen mittels bildgebender Verfahren empfohlen [9,10].

Trotz der Abweichungen in den empfohlenen Zeitabständen bei der Durchführung der bildgebenden Verfahren von den oben zitierten Leitlinien wird das Untersuchungsregime in der Studie KEYNOTE 091 insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als hinreichende Annäherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten angesehen.

I 3.2.3 Datenschnitte

Für die Studie KEYNOTE 091 liegen aktuell 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 10.09.2020: präspezifizierte DFS-Interimsanalyse nach 90 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %)
- 2. Datenschnitt vom 20.09.2021: präspezifizierte DFS-Interimsanalyse nach 118 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %)
- 3. Datenschnitt vom 24.01.2023: finale DFS-Analyse geplant nach 141 DFS-Ereignissen in der Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq 50 %) und 551 DFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuelle 3. Datenschnitt relevant. Der pU zieht diesen Datenschnitt ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Der finale Datenschnitt zur Analyse des Gesamtüberlebens steht noch aus und soll spätestens 10 Jahre nach Randomisierung der 1. Patientin / des 1. Patienten stattfinden (siehe Tabelle 6).

I 3.2.4 Vom pU vorgelegte Teilpopulation

Die Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt sich auf Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit vorheriger adjuvanter Chemotherapie vor. Diese Teilpopulation umfasst 506 Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm und 504 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und wird als relevant betrachtet.

I 3.2.5 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 091	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückruf der Einwilligungserklärung oder Studienende ^a (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität	
Rezidive ^b	bis zum Rezidiv, Tod, Rückruf der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat), maximal 10 Jahre
Symptomatik (EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 5 Jahre
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 5 Jahre
Nebenwirkungen	
UEs / schwere UEs	bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
SUEs	bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder 30 Tage bei Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie
<p>a. Gemäß Studienprotokoll ist die Studie beendet, sobald alle folgenden Bedingungen erfüllt sind: 1) wenn die letzte Patientin / der letzte Patient den letzten studienbezogenen Kontakt absolviert hat, aus der Studie ausscheidet oder Lost to Follow-up ist, 2) die Studie reif für die Analyse des primären Endpunkts ist und 3) wenn die Datenbank für diese Analyse vollständig bereinigt und gesperrt ist.</p> <p>b. dargestellt über die Rezidivrate und das DFS, umfasst die Ereignisse Todesfall, Fernmetastasen und / oder lokoregionäres Rezidiv, neue Malignität sowie nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn</p> <p>DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Studie KEYNOTE 091 wird lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben.

Die Nachbeobachtung für den Endpunkt Rezidive bzw. krankheitsfreies Überleben soll für bis zu 10 Jahre erfolgen. Da die finale Analyse zum Gesamtüberleben ebenfalls spätestens 10 Jahre nach Randomisierung der 1. Patientin / des 1. Patienten stattfinden soll, wird der Endpunkt hier näherungsweise als über die gesamte Studiendauer beobachtet betrachtet. Hinzu kommt, dass zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 24.01.2023 alle Patientinnen und Patienten deutlich unter 10 Jahren beobachtet wurden (siehe Abschnitt I 3.2.7).

Für die Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität ist eine Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren geplant. Die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte sind damit zwar systematisch verkürzt, decken aber immerhin einen

Zeitraum von 5 Jahren ab. Es ist positiv anzumerken, dass die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte unabhängig vom Auftreten einer Krankheitsprogression auch nach Behandlungsende fortgeführt wurde.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 3.2.6 Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N^a = 506	Placebo N^a = 504
KEYNOTE 091		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (8)	64 (8)
Geschlecht [w / m], %	33 / 67	31 / 69
Region, n (%)		
Westeuropa	261 (52)	266 (53)
Osteuropa	105 (21)	96 (19)
Rest der Welt	53 (10)	55 (11)
Asien	87 (17)	87 (17)
ECOG-PS, n (%)		
0	326 (64)	292 (58)
1	180 (36)	212 (42)
Tumorstadium ^b , n (%)		
IB	60 (12)	57 (11)
II	283 (56)	295 (59)
IIIA	163 (32)	150 (30)
IV	0 (0)	2 (< 1)
PD-L1-Status, n (%)		
< 1 %	198 (39)	198 (39)
1 – 49 %	165 (33)	165 (33)
≥ 50 %	143 (28)	141 (28)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N ^a = 506	Placebo N ^a = 504
Histologie, n (%)		
platteneithelial	157 (31)	184 (37)
nicht platteneithelial	349 (69)	320 (63)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
negativ	190 (38)	192 (38)
positiv	36 (7)	30 (6)
unbekannt	280 (55)	282 (56)
Raucherstatus, n (%)		
nie geraucht	80 (16)	57 (11)
ehemaliger Raucher	362 (72)	375 (74)
aktiver Raucher	64 (13)	72 (14)
Zeit zwischen Operation und 1. Dosis der adjuvanten Chemotherapie, n (%)		
≤ 60 Tage	417 (82)	411 (82)
> 60 und ≤ 84 Tage	79 (16)	84 (17)
> 84 Tage	9 (2)	9 (2)
fehlend	1 (< 1)	0 (0)
Therapieabbruch, n (%) ^c	235 (47)	175 (35)
Studienabbruch, n (%) ^d	134 (26)	152 (30)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Stadieneinteilung nach IASLC/UICC/AJCC-Klassifikation, Auflage 7</p> <p>c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Toxizität aufgrund der Studienmedikation (19 % vs. 4 %), Rezidiv/Rückfall/Tod aufgrund von Krankheitsprogression (12 % vs. 22 %), Entscheidung des Patienten oder der Patientin nicht in Zusammenhang mit Toxizität (8 % vs. 4 %). Die Prozentangaben beziehen sich auf das APaT-Kollektiv (Interventions- vs. Kontrollarm: N = 496 vs. N = 499).</p> <p>d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (22 % vs. 27 %), Widerruf der Einverständniserklärung (4 % vs. 2 %).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; APaT: All Participants as Treated; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union for International Cancer Control; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Behandlungsarmen der Studie KEYNOTE 091 weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 63 bzw. 64 Jahre alt, überwiegend männlich (67 % bzw. 69 %) und wurden vor allem in Westeuropa (52 % bzw. 53 %) in die Studie eingeschlossen. Im

Interventionsarm wiesen 64 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf, im Vergleichsarm waren es hingegen mit 58 % weniger.

Die Tumorstadieneinteilung erfolgte in der Studie nach der 7. Edition der IASLC/UICC/AJCC-Klassifikation und die meisten Patientinnen und Patienten wurden mit Stadium II (56 % bzw. 59 %) und IIIA (32 % bzw. 30 %) in die Studie eingeschlossen. Für 82 % der Patientinnen und Patienten betrug die Zeit zwischen Operation und 1. Dosis der adjuvanten Chemotherapie \leq 60 Tage.

Die Therapie wurde häufiger im Interventionsarm abgebrochen als im Vergleichsarm (47 % vs. 35 %). Der Hauptgrund für den Therapieabbruch im Interventionsarm war Toxizität aufgrund der Studienmedikation, im Vergleichsarm hingegen Krankheitsprogression.

I 3.2.7 Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Pembrolizumab N = 506	Placebo N = 504
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 091		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	11,7 [k. A.]	11,8 [k. A.]
Beobachtungsdauer ^a [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	45,8 [k. A.]	45,0 [k. A.]
Morbidity		
Rezidive		
Median [Q1; Q3]	35,1 [k. A.]	34,7 [k. A.]
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Q1; Q3]	35,2 [k. A.]	35,0 [k. A.]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	35,1 [k. A.]	35,0 [k. A.]
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Q1; Q3]	12,7 [k. A.]	12,7 [k. A.]
SUEs		
Median [Q1; Q3]	14,7 [k. A.]	14,7 [k. A.]
a. Der pU legt keine Informationen zur Berechnungsmethodik der Beobachtungsdauer vor. DFS: krankheitsfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der Studie KEYNOTE 091 beträgt die mediane Behandlungsdauer zum 3. Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen ca. 12 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben beträgt zum 3. Datenschnitt etwa 45 Monate. Allerdings legt der pU keine Informationen zur Berechnungsmethodik der Beobachtungsdauer vor.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive und für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire – Core 30 [QLQ-C30], EORTC Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 [QLQ-LC13], EQ-5D visuelle Analogskala [VAS]) und zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) beträgt jeweils etwa 35 Monate. Der Unterschied zur Beobachtungszeit des Endpunkts Gesamtüberleben lässt sich zum Teil dadurch erklären, dass eine Erhebung der Rezidive und der patientenberichteten Endpunkte gemäß Studienprotokoll nach 3 Jahren nur noch jährlich vorgesehen war, während der Überlebensstatus in den ersten 4 Jahren alle 12 Wochen abgefragt wurde. Hierbei liegt eine Diskrepanz zu den Angaben in Modul 4 vor, wo der pU beschreibt, dass die patientenberichteten Endpunkte bereits nach 2 Jahren nur noch jährlich erhoben werden sollten.

Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beträgt in beiden Armen etwa 13 Monate (UEs) bzw. 15 Monate (SUEs) und ist im Vergleich zum Gesamtüberleben systematisch verkürzt.

I 3.2.8 Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche 1. Folgetherapie Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien und Folgeoperationen^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (Studie KEYNOTE 091) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^c	
	Pembrolizumab N = 506	Placebo N = 504
Studie KEYNOTE 091		
Gesamt	125 (24,7)	180 (35,7)
1. Folgetherapie: systemische Therapie	65 (12,8)	102 (20,2)
1. Folgetherapie: Radiotherapie	52 (10,3)	73 (14,5)
1. Folgetherapie: systemische Therapie und Radiotherapie	8 (1,6)	5 (1,0)
1. systemische Folgetherapie ^d	73 (14,4)	107 (21,2)
Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren	3 (4,1)	4 (3,7)
Alectinib Hydrochlorid	1 (1,4)	2 (1,9)
Antiandrogene	2 (2,7)	0 (0)
Bicalutamid	2 (2,7)	0 (0)
Kombinationen antineoplastischer Wirkstoffe	40 (54,8)	42 (39,3)
Carboplatin; Pemetrexed	15 (20,5)	12 (11,2)
Carboplatin; Paclitaxel	8 (11,0)	7 (6,5)
Cisplatin; Pemetrexed	4 (5,5)	3 (2,8)
Carboplatin; Vinorelbin	0 (0)	5 (4,7)
Carboplatin; Etoposid	2 (2,7)	2 (1,9)
Cisplatin; Etoposid	2 (2,7)	2 (1,9)
Carboplatin; Gemcitabin	2 (2,7)	1 (0,9)
Cisplatin; Vinorelbin	0 (0)	3 (2,8)
Carboplatin; Pembrolizumab; Pemetrexed	0 (0)	2 (1,9)
Fluorouracil; Folinsäure; Oxaliplatin	2 (2,7)	0 (0)
Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Tyrosin Kinase Inhibitoren	7 (9,6)	15 (14,0)
Osimertinib Mesilat	2 (2,7)	6 (5,6)
Gefitinib	2 (2,7)	3 (2,8)
Osimertinib	2 (2,7)	2 (1,9)
Afatinib Dimaleat	0 (0)	2 (1,9)
Folsäure Analoga	3 (4,1)	7 (6,5)
Pemetrexed	2 (2,7)	7 (6,5)
Mehrere ^e	8 (11,0)	6 (5,6)
Paclitaxel	6 (8,2)	2 (1,9)
Bevacizumab	3 (4,1)	2 (1,9)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien und Folgeoperationen^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (Studie KEYNOTE 091) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^c	
	Pembrolizumab N = 506	Placebo N = 504
PD-1/PD-L1(Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death-Ligand 1)-Inhibitoren	8 (11,0)	34 (31,8)
Pembrolizumab	3 (4,1)	24 (22,4)
Atezolizumab	1 (1,4)	6 (5,6)
Nivolumab	2 (2,7)	3 (2,8)
Durvalumab	2 (2,7)	1 (0,9)
Platinverbindungen	7 (9,6)	9 (8,4)
Carboplatin	5 (6,8)	7 (6,5)
Cisplatin	1 (1,4)	2 (1,9)
Pyrimidin Analoga	1 (1,4)	4 (3,7)
Gimeracil; Oteracil Kalium; Tegafur	0 (0)	2 (1,9)
Taxane	6 (8,2)	4 (3,7)
Docetaxel	5 (6,8)	3 (2,8)
1. onkologische Folgeoperation	36 (7,1)	50 (9,9)
a. Folgetherapien, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm verabreicht wurden b. Zuordnung der Wirkstoffe zu ihren Wirkstoffklassen gemäß Modul 4 c. Die Prozentangaben auf Ebene der Wirkstoffklassen / Wirkstoffe wurden selbst berechnet und beziehen sich jeweils auf alle Patientinnen und Patienten mit 1. systemischer Folgetherapie (Interventions- vs. Kontrollarm: n = 73 vs. n = 107). d. allein oder in Kombination mit Radiotherapie e. unklare Zuordnung der Wirkstoffe durch den pU n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt zur relevanten Teilpopulation Angaben zur 1. antineoplastischen Folgetherapie vor. Verglichen mit der Anzahl auftretender Rezidive (siehe Abschnitt I 4.3) zeigt sich, dass ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten mit Rezidiv keine Folgetherapie erhalten hat und der Anteil an Checkpoint-Inhibitoren als Folgetherapie gering war. Dies hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben. Zur weiteren Erläuterung siehe Abschnitt I 4.1.

I 3.2.9 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 091	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 091 als niedrig eingestuft.

I 3.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen ließen. Laut pU zeige sich auch in den Subgruppen nach Region kein maßgeblicher Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab.

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

I 3.4 Limitationen der Studie KEYNOTE 091

Tumorstadieneinteilung erfolgte nach der 7. Auflage der IASLC/UICC/AJCC-Klassifikation

Die Studie KEYNOTE 091 startete im November 2015, als die 7. Auflage der Staging-Kriterien der IASLC/UICC/AJCC [11] aktuell war. Diese Klassifikation ist während der Studienlaufzeit überarbeitet worden und die aktuell gültige 8. Auflage der Staging-Kriterien trat am 01.01.2017 in Kraft [12,13]. Der pU gibt an, die Einteilung des Tumorstadiums beim Studieneinschluss während der gesamten Laufzeit der Studie aus Konsistenzgründen weiterhin anhand der 7. Auflage durchzuführen. Zwischen der 7. und 8. Auflage der Staging-Kriterien gibt es jedoch Unterschiede, die zu einer Änderung der Tumorklassifikation einiger Patientinnen und Patienten führen können. Dies und damit verbundene Unsicherheiten werden im Folgenden erläutert.

In die Studie KEYNOTE 091 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit pathologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IB (T2a \geq 4 cm) bis IIIA, jeweils gemäß der 7. Auflage, eingeschlossen. Der G-BA geht im vorliegenden Anwendungsgebiet allerdings davon aus, dass

Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie \geq IIIB (nach 8. Auflage) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen (siehe Tabelle 4).

Unproblematische Änderungen der Stadieneinteilung ergeben sich für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgöße > 4 cm, die nach 7. Auflage dem Stadium IB zugeordnet wurden. Diese werden nun nach aktueller 8. Auflage in Stadium II eingruppiert. Sie befinden sich damit weiterhin innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Problematisch ist hingegen, dass Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgöße von T3-4 und einem Lymphknotenstatus von N2 basierend auf der 7. Auflage dem Stadium IIIA zugeteilt werden, nach 8. Auflage jedoch dem Stadium IIIB. Damit sind sie nicht mehr von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst.

Eine Überführung der Stadieneinteilung auf die aktuell gültige 8. Auflage nimmt der pU nicht vor. Insgesamt wurden etwa 30 % der Patientinnen und Patienten mit einem Tumorstadium IIIA eingeschlossen (siehe Tabelle 9). Wie viele davon nach aktueller 8. Klassifikation Tumore im Stadium IIIB aufweisen und damit nicht mehr innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung sind, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht abschätzen. Diesbezüglich würde die Eignung der Studie KEYNOTE 091 für die Nutzenbewertung jedoch erst infrage gestellt werden, wenn > 67 % der Patientinnen und Patienten (> 20 % der relevanten Teilpopulation) im Tumorstadium IIIA nach 8. Auflage dem Stadium IIIB zugeteilt würden. Basierend auf einer Publikation zum Vergleich der 7. und 8. Edition der IASLC/UICC/AJCC-Klassifikation und Angaben in einer Nutzenbewertung des Wirkstoffs Atezolizumab (NSCLC) [14,15], wird allerdings davon ausgegangen, dass dies einen deutlich geringeren Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten betrifft. Die beiden zitierten Quellen zeigen, dass etwa 19 bis 25 % der Patientinnen und Patienten im Tumorstadium IIIA nach 7. Auflage gemäß 8. Auflage dem Stadium IIIB zugeteilt würden.

Es bleibt jedoch eine Unsicherheit bezüglich des Anteils an Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation, die nicht von der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst sind. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse eingeschränkt. Damit können auf Basis der Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 in der vorliegenden Situation lediglich Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Weitere Kritikpunkte

In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091 betrug der zeitliche Abstand zwischen Tumorresektion und Beginn der adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei etwa 18 % der Patientinnen und Patienten > 60 Tage. Für die Wirksamkeit der adjuvanten Chemotherapie, eingesetzt in einen Abstand von > 60 Tagen nach der Tumorresektion, liegt jedoch keine Evidenz aus randomisierten prospektiv vergleichenden Studien vor. Die Leitlinien

empfehlen daher die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen nach Tumorresektion zu beginnen [8,12]. Auf Grundlage der vorliegenden Daten bleibt unklar, ob ein verzögerter Beginn der adjuvanten Chemotherapie (> 60 Tage) Einfluss auf die beobachteten Effekte hat.

Zum Ausschluss einer zerebralen Metastasierung wurde in der Studie KEYNOTE 091 sowohl eine Untersuchung mittels MRT als auch eine CT-Untersuchung akzeptiert. Gemäß Leitlinienempfehlung soll eine CT-Untersuchung zum Ausschluss von Hirnmetastasen jedoch nur durchgeführt werden, sofern eine Kontraindikation gegen die MRT-Untersuchung besteht [8]. Die alleinige Untersuchung mittels CT ist nicht geeignet, um Patientinnen und Patienten mit zerebralen Metastasen sicher auszuschließen. Es ist somit möglich, dass Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen wurden, die nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Angaben zum Einsatz von CT- und MRT-Untersuchungen des Schädels legt der pU nicht vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Rezidive
 - Symptomatik, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-LC13
 - Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs ^b	Schwere UEs ^{b, c}	Abbruch wegen UEs ^b	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Weitere spezifische UEs ^e
KEYNOTE 091	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Todesfall, Fernmetastasen und / oder lokoregionäres Rezidiv, neue Malignität sowie nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Herangezogen wird die vom pU definierte MedDRA PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).</p> <p>e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs).</p> <p>f. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>AEOSI: Adverse Event of special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar

Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [16-18]. Damit ein

beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitliniengerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Maßgeblich für die Bewertung der verabreichten Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 091 sind die Leitlinienempfehlungen für das fortgeschrittene Therapiestadium des NSCLC. Gemäß der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren (im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem PD-1/PD-L1-Inhibitoren) aufweisen, in der Erstlinie eine systemische Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder eine Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erhalten [8,12]. Diese Empfehlungen beruhen dabei auf Vorteilen im Gesamtüberleben durch der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (auch in Kombination mit Chemotherapie) im Vergleich zu einer Chemotherapie [8,12]. Entsprechend dieser Erkenntnisse sowie den Empfehlungen der Leitlinien ist demnach davon auszugehen, dass für nahezu alle Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, speziell bei Vorliegen von Fernmetastasen, im Vergleichsarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie KEYNOTE 091 eine Folgetherapie unter Verwendung eines Immuncheckpoint-Inhibitors angezeigt gewesen wäre.

In der Studie KEYNOTE 091 waren nach Wiederauftreten der Erkrankung Folgetherapien ohne Einschränkungen erlaubt. Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass die verabreichten systemischen Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs abbilden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zum 3. Datenschnitt hatten im Vergleichsarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation insgesamt 262 Patientinnen und Patienten ein Ereignis im Endpunkt Rezidiv, wobei 18 von ihnen ohne ein vorheriges Rezidiv verstorben sind. Damit hatten 244 Patientinnen und Patienten potenziell einen Bedarf einer Folgetherapie, wobei anzumerken ist, dass anhand der vorliegenden Angaben unklar ist, welche Folgetherapien bei neuen Malignitäten oder beim Vorliegen der Erkrankung zu Studienbeginn angezeigt wären. Insgesamt 208 Patientinnen und Patienten hatten ein lokoregionäres Rezidiv und / oder Fernmetastasen. Innerhalb dieser Patientengruppe hatten 136 Personen Fernmetastasen (siehe auch Tabelle 15). Bei lediglich 107 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm wurde eine systemische Folgetherapie durchgeführt, 34 von ihnen erhielten einen Immuncheckpoint-Inhibitor als 1. systemische Folgetherapie (siehe Tabelle 11). Angaben dazu wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im weiteren Verlauf ihrer Therapie einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten haben, legt der pU nicht vor. Im Studienbericht befinden sich für die

Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 091 Angaben zu allen verabreichten Folgetherapien. Dabei wird deutlich, dass der Anteil an Immuncheckpoint-Inhibitor auch im weiteren Therapieverlauf sehr niedrig bleibt. So bekamen nur maximal 35 % der Patientinnen und Patienten mit lokoregionärem Rezidiv und / oder Fernmetastasen im Vergleichsarm der Gesamtpopulation einen Immuncheckpoint-Inhibitor.

Dies ist in der vorliegenden Fragestellung – der adjuvanten Behandlung des NSCLC – von besonderer Bedeutung: die Behandlung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie ist bei fortgeschrittener bzw. metastasierter Erkrankung mit einem Überlebensvorteil verbunden. Die zu beantwortende Fragestellung ist daher, ob das Gesamtüberleben verbessert wird, wenn als krankheitsfrei geltende Patientinnen und Patienten die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor adjuvant erhalten, anstatt dass wie bisher eine Immuncheckpoint-Inhibitor-basierte Therapie erst nach dem Auftreten eines Rezidivs eingesetzt wird [19]. So wird auch in der vom pU vorgelegten Studie KEYNOTE 091 die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in die adjuvante Behandlungssituation zeitlich vorgezogen. Aufgrund der unzureichenden Behandlung mit einer Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Therapie nach Auftreten eines Rezidivs im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 091 kann diese Fragestellung jedoch nicht beantwortet werden.

Weiterhin ist anzumerken, dass laut aktuellen Leitlinien für alle NSCLC Patientinnen und Patienten in operablen Stadien eine Testung auf Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Translokationen und EGFR Exon 18-21 Mutationen als molekulare Marker empfohlen wird. Für Patientinnen und Patienten in fortgeschrittenen Stadien umfasst die Leitlinienempfehlung sogar noch weitere diagnostische Tests auf therapierelevante Mutationen (u. a. BRAF V600 Mutationen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen und NTRK1-3-Fusionen) [8,12].

In der Studie KEYNOTE 091 war eine Testung der Tumore auf EGFR- und ALK-Mutationen nicht regelhaft vorgesehen, weshalb die Information zum Mutationsstatus für die meisten Patientinnen und Patienten fehlt. Ebenfalls geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, dass eine Testung auf die in den Leitlinien empfohlenen molekularen Marker im Falle eines Rezidivs erfolgen sollte. Daher ist unklar, ob Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium als Folgetherapie eine passende molekular-stratifizierte Therapie angeboten wurde [8,12].

Insgesamt sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 091 nicht interpretierbar. Dies gilt auch für die weiteren geplanten Datenschnitte zur Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben. Unabhängig davon, zeigen sich im 3. Datenschnitt keine statistisch signifikanten Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben (siehe I Anhang D).

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten Tod (ohne vorheriges Rezidiv), lokoregionäres Rezidiv und / oder Fernmetastasen, neue Malignität

sowie nicht krankheitsfreier Status zu Studienbeginn. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht krankheitsfrei waren, hätten laut Studienprotokoll nicht eingeschlossen werden dürfen. Da der Anteil dieser Patientinnen und Patienten < 1 % ist, ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen Anteil der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und krankheitsfreies Überleben dargestellt. Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts vom 24.01.2023 betrug die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Rezidive etwa 35 Monate (siehe Tabelle 10). Da die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs in den ersten beiden Jahren nach Resektion am höchsten ist [20], wird der Beobachtungszeitraum als ausreichend für die Bewertung des Endpunkts Rezidive bzw. krankheitsfreies Überleben angesehen.

Anzumerken ist außerdem, dass in der Studie KEYNOTE 091 trotz Verblindung für die Prüferin/den Prüfer aufgrund der Toxizitätsprofile der Studienbehandlungen erkennbar sein kann, welcher Behandlungsgruppe ein Patient/eine Patientin zugeordnet ist und dies die Erhebung des Endpunkts Rezidive beeinflussen könnte. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) thematisiert eine potenzielle Verzerrung in solchen Situationen in ihren Guidelines [21]. Da jedoch keine Informationen vorliegen, die auf eine relevante Verzerrung hindeuten, ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung.

Vorgelegte Analysen zu den Endpunkten der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Gemäß statistischem Analyseplan waren Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Constrained-Longitudinal-Data-Analysis(cLDA)-Modell geplant. Diese legt der pU jedoch nicht vor. In Modul 4 A stellt der pU stattdessen Auswertungen anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) dar. Beide Analysemethoden werden als hinreichend ähnlich angesehen, sodass nicht von relevanten Unterschieden zwischen den Ergebnissen der beiden Auswertungen ausgegangen wird. Die MMRM-Analysen werden für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Responderanalysen zur erstmaligen oder dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung waren nicht präspezifiziert und wurden auch nicht vorgelegt.

Anmerkungen zu den immunvermittelten UEs

Der pU legt im Modul 4 A des Dossiers Analysen zu prädefinierten UEs von besonderem Interesse (Adverse Event of special Interest [AEOSI]) vor. Dafür liegen Auswertungen zu schweren Ereignissen (operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegenden Ereignissen vor. Diese Operationalisierung mit der zugrunde liegenden prädefinierten Sammlung von PTs wird als hinreichende Annäherung für die immunvermittelten UEs angesehen. Es werden dabei sowohl die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch SUEs betrachtet. Eine Auswertung auf Ebene von PTs oder übergeordneten Kategorien liegt nicht vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^c	Immunvermittelte schwere UEs ^{b, c}	Weitere spezifische UEs ^d
KEYNOTE 091	N	– ^e	N	N	N	N	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f

a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben; umfasst die Ereignisse Todesfall, Fernmetastasen und / oder lokoregionäres Rezidiv, neue Malignität sowie nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.

c. Herangezogen wird die vom pU definierte MedDRA PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs).

e. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

f. unklarer Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen

g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Fließtext).

AEOSI: Adverse Event of special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1), sodass die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse entfällt. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Rezidive und der patientenberichteten Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D VAS wird jeweils als niedrig eingestuft.

Alle Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen, außer Abbruch wegen UEs, haben trotz gleicher medianer Beobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund

eines unklaren Anteils an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Da die Kaplan-Meier-Kurven der Studienarme zum krankheitsfreien Überleben bereits ab dem 6. Monat auseinandergehen (siehe Abbildung 1) und der pU keine Angaben zum Zeitpunkt des Auftretens der UEs macht, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein relevanter Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von potenziell informativen Gründen zwischen den einzelnen Studienarmen unterschiedlich lange für die UEs beobachtet wurde.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unter Berücksichtigung der Unsicherheit in Bezug auf die eingeschlossene Patientenpopulation können auf Basis der Studie KEYNOTE 091 für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Erläuterung siehe Abschnitt I 3.4).

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit beobachtendem Abwarten zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird bei statistisch signifikanter Mittelwertdifferenz (MD) eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen.

Kaplan-Meier-Kurven sind in I Anhang B dargestellt. Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt. Eine Auflistung der aufgetretenen immunvermittelten UEs, immunvermittelten SUEs und schweren immunvermittelten UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC, PT oder gesammelt nach Kategorie liegt nicht vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 091					
Mortalität					
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^b				
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate	506	– 225 (44,5)	504	– 262 (52,0)	RR ^c : 0,86 [0,75; 0,97]; 0,018
Todesfall	506	– 30 (5,9)	504	– 18 (3,6)	–
Fernmetastasen	506	– 74 (14,6)	504	– 96 (19,0)	–
lokoregionäres Rezidiv	506	– 51 (10,1)	504	– 72 (14,3)	–
lokoregionäres Rezidiv und Fernmetastasen	506	– 31 (6,1)	504	– 40 (7,9)	–
neue Malignität	506	– 34 (6,7)	504	– 32 (6,3)	–
nicht krankheitsfrei zu Studienbeginn	506	– 5 (1,0)	504	– 4 (0,8)	–
krankheitsfreies Überleben ^d	506	53,8 [46,2; 70,4] 225 (44,5)	504	40,5 [32,9; 47,4] 262 (52,0)	0,76 [0,64; 0,91]; 0,003
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)</p> <p>b. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>c. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22])</p> <p>d. operationalisiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses, Einzelkomponenten siehe Rezidivrate</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung im Studienverlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b
KEYNOTE 091							
Morbidität							
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^c)							
Fatigue	472	30,0 (22,6)	-3,7 (1,1)	492	30,5 (22,1)	-5,0 (1,1)	1,21 [-0,69; 3,12]
Übelkeit und Erbrechen	472	6,0 (14,1)	-2,0 (0,5)	492	6,7 (14,8)	-2,7 (0,5)	0,68 [-0,25; 1,60]
Schmerzen	473	15,6 (20,2)	0,5 (1,1)	493	16,2 (20,5)	0,4 (1,2)	0,09 [-1,93; 2,10]
Dyspnoe	466	29,3 (26,6)	-5,0 (1,2)	490	32,0 (28,2)	-6,1 (1,2)	1,05 [-1,11; 3,21]
Schlaflosigkeit	471	19,5 (26,2)	-0,0 (1,2)	492	20,1 (27,1)	0,3 (1,3)	-0,29 [-2,48; 1,90]
Appetitverlust	469	10,7 (19,5)	-2,3 (1,0)	489	14,1 (23,1)	-4,5 (1,0)	2,23 [0,45; 4,00]
							SMD: 0,11 [0,02; 0,20]
Verstopfung	473	13,7 (24,3)	-2,6 (1,0)	492	12,0 (22,0)	-3,6 (1,0)	0,98 [-0,76; 2,72]
Diarrhö	468	6,4 (15,8)	2,3 (0,8)	490	5,9 (15,2)	1,1 (0,9)	1,25 [-0,25; 2,75]
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 ^c)							
Dyspnoe	465	24,0 (19,0)	-1,5 (0,9)	484	24,9 (20,1)	-2,2 (0,9)	0,75 [-0,89; 2,39]
Husten	471	26,3 (23,9)	-3,6 (1,1)	488	26,9 (23,5)	-3,7 (1,1)	0,16 [-1,79; 2,11]
Hämoptoe	470	0,3 (3,8)	0,2 (0,2)	488	0,6 (5,8)	0,1 (0,2)	0,09 [-0,29; 0,47]
Mundschmerzen	470	4,2 (13,9)	0,3 (0,6)	488	5,1 (15,1)	-0,5 (0,7)	0,76 [-0,38; 1,90]
Dysphagie	470	4,4 (13,6)	0,3 (0,6)	487	3,7 (12,3)	0,1 (0,6)	0,21 [-0,80; 1,22]
Periphere Neuropathie	469	14,7 (23,6)	3,9 (1,3)	484	16,9 (27,2)	3,1 (1,4)	0,84 [-1,56; 3,25]
Alopezie	466	26,4 (33,0)	-19,9 (0,8)	484	26,5 (33,0)	-20,6 (0,8)	0,65 [-0,74; 2,05]
Schmerzen (Brust)	467	13,6 (20,9)	-2,9 (0,9)	485	13,8 (22,3)	-2,6 (0,9)	-0,21 [-1,85; 1,42]
Schmerzen (Arm/Schulter)	466	10,3 (19,9)	4,0 (1,1)	486	12,3 (21,2)	2,9 (1,1)	1,04 [-0,88; 2,95]
Schmerzen (andere)	450	14,0 (22,6)	2,0 (1,2)	466	16,8 (26,3)	1,3 (1,3)	0,69 [-1,54; 2,92]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	457	74,6 (17,0)	0,5 (0,9)	472	72,8 (16,4)	1,3 (0,9)	-0,82 [-2,41; 0,76]

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab			Placebo			Pembrolizumab vs. Placebo
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf MW ^b (SE)	MD [95 %-KI] ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC-QLQ-C30 ^d							
globaler Gesundheitsstatus	467	68,9 (18,9)	1,8 (0,9)	492	66,0 (19,8)	3,3 (1,0)	-1,57 [-3,25; 0,11]
körperliche Funktion	472	80,6 (16,3)	1,0 (0,8)	494	79,7 (16,7)	0,8 (0,9)	0,22 [-1,27; 1,71]
Rollenfunktion	471	78,2 (25,1)	1,7 (1,2)	493	77,3 (25,0)	3,4 (1,2)	-1,66 [-3,80; 0,47]
emotionale Funktion	471	82,8 (19,7)	2,4 (0,9)	491	81,7 (20,6)	2,5 (0,9)	-0,03 [-1,69; 1,63]
kognitive Funktion	471	88,9 (17,2)	-1,3 (0,8)	492	87,1 (18,3)	-1,1 (0,9)	-0,14 [-1,65; 1,38]
soziale Funktion	471	82,1 (23,7)	4,3 (1,1)	492	81,5 (22,9)	6,4 (1,2)	-2,07 [-4,14; -0,01]
							SMD: -0,10 [-0,20; 0,00]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM der Änderung zu Studienbeginn adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1–49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher). Die Erhebungszeitpunkte gehen stetig ins Modell ein. Für die MDs legt der pU die gemäß Dossievorlage geforderten p-Werte nicht vor.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand bzw. bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Tabelle 17: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 091					
Nebenwirkungen					
UEs ^b (ergänzend dargestellt)	496	475 (95,8)	499	454 (91,0)	–
SUEs ^b	496	127 (25,6)	499	76 (15,2)	1,68 [1,30; 2,17]; < 0,001
schwere UEs ^{b, c}	496	170 (34,3)	499	128 (25,7)	1,34 [1,10; 1,62]; 0,003
Abbruch wegen UEs ^b	496	103 (20,8)	499	29 (5,8)	3,57 [2,41; 5,29]; < 0,001
immunvermittelte UEs ^d (ergänzend dargestellt)	496	k. A.	499	k. A.	–
immunvermittelte SUEs ^d	496	44 (8,9)	499	8 (1,6)	5,53 [2,63; 11,63]; < 0,001
immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	496	42 (8,5)	499	10 (2,0)	4,23 [2,14; 8,33]; < 0,001
endokrine Erkrankungen (SOC, SUEs)	496	10 (2,0)	499	0 (0)	21,13 [1,24; 359,55]; 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, SUEs)	496	27 (5,4)	499	11 (2,2)	2,47 [1,24; 4,92]; 0,008
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	496	14 (2,8)	499	1 (0,2)	14,08 [1,86; 106,70]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^c)	496	34 (6,9)	499	19 (3,8)	1,80 [1,04; 3,11]; 0,033
<p>a. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [22])</p> <p>b. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Herangezogen wird die vom pU definierte MedDRA PT-Sammlung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ („AEOSI, Version 23.1“).</p> <p>AEOSI: Adverse Event of special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Wie in Abschnitt 13.4 beschrieben, bestehen Unsicherheiten bezüglich der Patientenpopulation, die sich auf die Ergebnissicherheit auswirken. Auf Basis der verfügbaren Informationen können daher für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive (operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten.

Symptomatik

Daten zu den Endpunkten der Symptomatik wurden mittels der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben.

EORTC QLQ-C30

Appetitverlust

Für den Endpunkt Appetitverlust zeigt sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigen sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-LC13

Dyspnoe, Husten, Hämoptoe, Mundschmerzen, Dysphagie, Periphere Neuropathie, Alopezie, Schmerzen (Brust), Schmerzen (Arm/Schulter), Schmerzen (andere)

Für alle mit dem EORTC QLQ-LC13 erhobenen Endpunkte zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Auswertung auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Soziale Funktion

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich in den Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenz ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI der SMD liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigen sich in den Auswertungen auf Basis der Mittelwertdifferenz jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)

Für die Endpunkte endokrine Erkrankungen (SUEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ausgewählten Subgruppenmerkmale waren a priori definiert, allerdings nur für die Endpunkte krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs legt der pU im Dossier keine Subgruppenanalysen vor.

Unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik zeigen sich keine Effektmodifikationen für die Merkmale Alter und Geschlecht.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [23].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da keine Angaben zum Schweregrad der UEs vorliegen, welche zu einem Abbruch der Therapie führten.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive ^d		
Rezidivrate	44,5 % vs. 52,0 % RR: 0,86 [0,75; 0,97]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
krankheitsfreies Überleben	53,8 vs. 40,5 Monate HR: 0,76 [0,64; 0,91]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	-3,7 vs. -5,0 MD: 1,21 [-0,69; 3,12]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	-2,0 vs. -2,7 MD: 0,68 [-0,25; 1,60]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	0,5 vs. 0,4 MD: 0,09 [-1,93; 2,10]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	-5,0 vs. -6,1 MD: 1,05 [-1,11; 3,21]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	-0,0 vs. 0,3 MD: -0,29 [-2,48; 1,90]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Appetitverlust	-2,3 vs. -4,5 MD: 2,23 [0,45; 4,00]; p = k. A. SMD: 0,11 [0,02; 0,20] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	-2,6 vs. -3,6 MD: 0,98 [-0,76; 2,72]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	2,3 vs. 1,1 MD: 1,25 [-0,25; 2,75]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13)		
Dyspnoe	-1,5 vs. -2,2 MD: 0,75 [-0,89; 2,39]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	-3,6 vs. -3,7 MD: 0,16 [-1,79; 2,11]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	0,2 vs. 0,1 MD: 0,09 [-0,29; 0,47]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	0,3 vs. -0,5 MD: 0,76 [-0,38; 1,90]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dysphagie	0,3 vs. 0,1 MD: 0,21 [-0,80; 1,22]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
periphere Neuropathie	3,9 vs. 3,1 MD: 0,84 [-1,56; 3,25]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Alopezie	-19,9 vs. -20,6 MD: 0,65 [-0,74; 2,05]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	-2,9 vs. -2,6 MD: -0,21 [-1,85; 1,42]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Schmerzen (Arm/Schulter)	4,0 vs. 2,9 MD: 1,04 [-0,88; 2,95]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	2,0 vs. 1,3 MD: 0,69 [-1,54; 2,92]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	0,5 vs. 1,3 MD: -0,82 [-2,41; 0,76]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	1,8 vs. 3,3 MD: -1,57 [-3,25; 0,11]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	1,0 vs. 0,8 MD: 0,22 [-1,27; 1,71]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	1,7 vs. 3,4 MD: -1,66 [-3,80; 0,47]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	2,4 vs. 2,5 MD: -0,03 [-1,69; 1,63]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	-1,3 vs. -1,1 MD: -0,14 [-1,65; 1,38]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,3 vs. 6,4 MD: -2,07 [-4,14; -0,01]; p = k. A. SMD: -0,10 [-0,20; -0,00] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs	25,6 % vs. 15,2 % RR: 1,68 [1,30; 2,17]; RR: 0,60 [0,46; 0,77] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	34,3 % vs. 25,7 % RR: 1,34 [1,10; 1,62]; RR: 0,75 [0,62; 0,91] ^f ; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	20,8 % vs. 5,8 % RR: 3,57 [2,41; 5,29]; RR: 0,28 [0,19; 0,41] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUEs	8,9 % vs. 1,6 % RR: 5,53 [2,63; 11,63]; RR: 0,18 [0,09; 0,38] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
immunvermittelte schwere UEs	8,5 % vs. 2,0 % RR: 4,23 [2,14; 8,33]; RR: 0,24 [0,12; 0,47] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
endokrine Erkrankungen (SUEs)	2,0 % vs. 0 % RR: 21,13 [1,24; 359,55]; RR: 0,05 [0,003; 0,81] ^f ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUEs)	5,4 % vs. 2,2 % RR: 2,47 [1,24; 4,92]; RR: 0,40 [0,20; 0,81] ^f ; p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. beobachtendes Abwarten (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Placebo Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs)	2,8 % vs. 0,2 % RR: 14,08 [1,86; 106,70]; RR: 0,07 [0,01; 0,54] ^f ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	6,9 % vs. 3,8 % RR: 1,80 [1,04; 3,11]; RR: 0,56 [0,32; 0,96] ^f ; p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>d. Der Endpunkt Rezidive wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod, Rückruf der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat) und für maximal 10 Jahre nachbeobachtet. Da die finale Analyse zum Gesamtüberleben ebenfalls spätestens 10 Jahre nach Randomisierung der 1. Patientin / des 1. Patienten stattfinden soll, wird der Endpunkt hier näherungsweise als über die gesamte Studiendauer beobachtet betrachtet.</p> <p>e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-LC13: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; EQ-5D VAS: EQ-5D visuelle Analogskala; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Morbidität schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ darin enthalten - immunvermittelte SUEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - endokrine Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ darin enthalten - schwere immunvermittelte UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - Leber- und Gallenerkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es liegen keine geeigneten Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich ausschließlich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Demgegenüber stehen für zahlreiche Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit unterschiedlichem, teils erheblichem Ausmaß. Auch unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Behandlung auf 1 Jahr begrenzt ist, überwiegen diese negativen Effekte von teils erheblichem Ausmaß den geringen positiven Effekt deutlich.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie zur adjuvanten Behandlung daher einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	Beobachtendes Abwarten	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Stadien IB bis IIIA auf Grundlage der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie ≥ IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab in Frage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; UICC: Union for International Cancer Control		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Merck Sharp and Dohme. Studienbericht KEYNOTE 091: A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early-stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS), Stand: 7. September. 2023.
3. Merck Sharp & Dohme. A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS) [online]. [Zugriff: 27.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27.
4. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Placebo for Participants With Non-small Cell Lung Cancer After Resection With or Without Standard Adjuvant Therapy (MK-3475-091/KEYNOTE-091) (PEARLS) [online]. 2024 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02504372>.
5. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 10(23): 1274-1286.
6. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0121-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
7. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0 [online]. 2024 [Zugriff: 25.06.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/lungenkarzinom/>.
9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv1-iv21. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>.

10. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1637-1642.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994>.
11. Mirsadraee S, Oswal D, Alizadeh Y et al. The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 2012; 4(4): 128-134.
<https://doi.org/10.4329/wjr.v4.i4.128>.
12. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022 [Zugriff: 25.06.2024]. URL:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html#ID0E6ZAG>.
13. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
14. Yang L, Wang S, Zhou Y et al. Evaluation of the 7(th) and 8(th) editions of the AJCC/UICC TNM staging systems for lung cancer in a large North American cohort. *Oncotarget* 2017; 8(40): 66784-66795. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18158>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-67_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
16. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
17. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol* 2022; 24: 101505.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
18. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.6056>.
19. Gyawali B, de Vries EGE, Dafni U et al. Biases in study design, implementation, and data analysis that distort the appraisal of clinical benefit and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) scoring. *ESMO Open* 2021; 6(3): 100117.
<https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100117>.

20. Ng C, Schmid T, Augustin F. Optimale Strategie für die onkologische Nachsorge nach Lungenresektion. Wien klin Mag 2016; 19: 180–184. <https://doi.org/10.1007/s00740-016-0140-3>.
21. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials [online]. 2013 [Zugriff: 05.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using-progression-free-survival-or-disease-free-survival-confirmatory-trials_en.pdf.
22. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Pembrolizumab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
non small cell lung cancer OR NSCLC OR adenocarcinoma of the lung [Condition/Disease] AND Pembrolizumab OR Mk-3475 OR Sch-900475 [Intervention/treatment] AND chemotherapy [other terms] Phase: 2, 3, 4 [Study Phase] AND Interventional studies (Clinical trials) [Study Type]

2. EU Clinical Trials Register

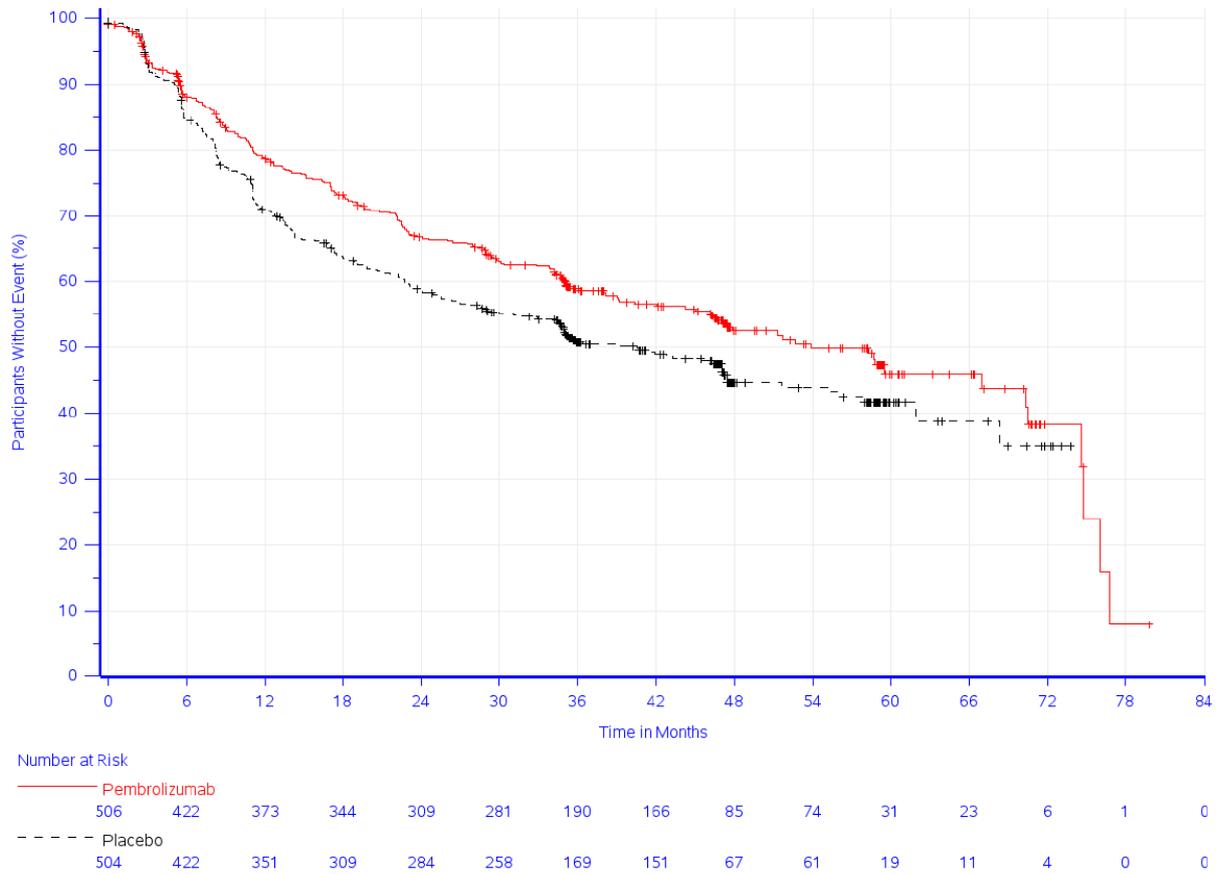
Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(lung OR nsclc) AND (pembrolizumab OR mk-3475 OR (mk 3475) OR mk3475 OR sch-900475 OR (sch 900475) OR sch900475)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Rezidive



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24.JAN2023)
 Disease-Free Survival Based on Investigator Assessment (INV-Primary Censoring Rule)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zur Morbidität, Endpunkt krankheitsfreies Überleben (gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE 091		
Gesamtrate UEs^c	475 (95,8)	454 (91,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	35 (7,1)	27 (5,4)
Anämie	20 (4,0)	16 (3,2)
Herzerkrankungen	32 (6,5)	29 (5,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (4,0)	22 (4,4)
Tinnitus	4 (0,8)	11 (2,2)
Endokrine Erkrankungen	138 (27,8)	40 (8,0)
Nebenniereninsuffizienz	10 (2,0)	0 (0)
Hyperthyreose	55 (11,1)	16 (3,2)
Hypothyreose	100 (20,2)	24 (4,8)
Augenerkrankungen	39 (7,9)	31 (6,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	216 (43,5)	175 (35,1)
Abdominalschmerz	12 (2,4)	14 (2,8)
Kolitis	14 (2,8)	5 (1,0)
Verstopfung	28 (5,6)	32 (6,4)
Diarrhoe	95 (19,2)	71 (14,2)
Mundtrockenheit	14 (2,8)	4 (0,8)
Dyspepsie	17 (3,4)	13 (2,6)
Gastritis	10 (2,0)	3 (0,6)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	16 (3,2)	16 (3,2)
Übelkeit	43 (8,7)	33 (6,6)
Stomatitis	17 (3,4)	18 (3,6)
Erbrechen	21 (4,2)	17 (3,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	183 (36,9)	180 (36,1)
Asthenie	35 (7,1)	30 (6,0)
Erschöpfung	85 (17,1)	78 (15,6)
Grippeähnliche Erkrankung	27 (5,4)	32 (6,4)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	13 (2,6)	22 (4,4)
Ödem peripher	13 (2,6)	20 (4,0)
Fieber	29 (5,8)	32 (6,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	23 (4,6)	13 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	218 (44,0)	193 (38,7)
Bronchitis	23 (4,6)	22 (4,4)
Infektion der unteren Atemwege	11 (2,2)	13 (2,6)
Nasopharyngitis	45 (9,1)	27 (5,4)
Pneumonie	25 (5,0)	23 (4,6)
Atemwegsinfektion	10 (2,0)	5 (1,0)
Rhinitis	14 (2,8)	8 (1,6)
Infektion der oberen Atemwege	45 (9,1)	44 (8,8)
Harnwegsinfektion	23 (4,6)	22 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (9,3)	61 (12,2)
Sturz	10 (2,0)	10 (2,0)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
Untersuchungen	227 (45,8)	242 (48,5)
Alaninaminotransferase erhöht	40 (8,1)	30 (6,0)
Aspartataminotransferase erhöht	36 (7,3)	26 (5,2)
Kreatinin im Blut erhöht	31 (6,3)	30 (6,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	11 (2,2)	8 (1,6)
Gewicht erniedrigt	25 (5,0)	24 (4,8)
Gewicht erhöht	123 (24,8)	147 (29,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	108 (21,8)	95 (19,0)
Appetit vermindert	31 (6,3)	25 (5,0)
Hyperkalzämie	10 (2,0)	5 (1,0)
Hyperglykämie	17 (3,4)	12 (2,4)
Hyperkaliämie	13 (2,6)	17 (3,4)
Hyperurikämie	11 (2,2)	13 (2,6)
Hyponatriämie	11 (2,2)	8 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	173 (34,9)	163 (32,7)
Arthralgie	88 (17,7)	64 (12,8)
Arthritis	11 (2,2)	8 (1,6)
Rückenschmerzen	38 (7,7)	38 (7,6)
Muskelspasmen	10 (2,0)	12 (2,4)
Myalgie	32 (6,5)	15 (3,0)
Nackenschmerzen	3 (0,6)	10 (2,0)
Schmerz in einer Extremität	14 (2,8)	26 (5,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	18 (3,6)	21 (4,2)
Erkrankungen des Nervensystems	127 (25,6)	148 (29,7)
Schwindelgefühl	21 (4,2)	22 (4,4)
Kopfschmerzen	40 (8,1)	40 (8,0)
Periphere Neuropathie	7 (1,4)	12 (2,4)
Parästhesie	17 (3,4)	30 (6,0)
Periphere sensorische Neuropathie	21 (4,2)	25 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (8,9)	46 (9,2)
Angst	5 (1,0)	13 (2,6)
Schlaflosigkeit	23 (4,6)	20 (4,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	31 (6,3)	26 (5,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	23 (4,6)	12 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	189 (38,1)	178 (35,7)
Husten	72 (14,5)	91 (18,2)
Dyspnoe	61 (12,3)	65 (13,0)
Schmerzen im Oropharynx	11 (2,2)	12 (2,4)
Pneumonitis	32 (6,5)	16 (3,2)
Husten mit Auswurf	30 (6,0)	13 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	208 (41,9)	147 (29,5)
Dermatitis akneiform	13 (2,6)	9 (1,8)
Trockene Haut	28 (5,6)	17 (3,4)
Erythem	5 (1,0)	10 (2,0)
Juckreiz	98 (19,8)	65 (13,0)
Ausschlag	44 (8,9)	25 (5,0)
Ausschlag makulo-papuloes	33 (6,7)	17 (3,4)
Gefäßerkrankungen	81 (16,3)	82 (16,4)
Hypertonie	59 (11,9)	62 (12,4)
Hypotonie	11 (2,2)	5 (1,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
KEYNOTE 091		
Gesamtrate SUEs^c	127 (25,6)	76 (15,2)
Herzerkrankungen	13 (2,6)	7 (1,4)
Endokrine Erkrankungen	10 (2,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,8)	8 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (3,0)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	35 (7,1)	20 (4,0)
Pneumonie	11 (2,2)	8 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	10 (2,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	12 (2,4)	14 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (5,4)	11 (2,2)
Pneumonitis	12 (2,4)	4 (0,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE 091		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	170 (34,3)	128 (25,7)
Herzerkrankungen	11 (2,2)	9 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (3,4)	8 (1,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (2,8)	1 (0,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	34 (6,9)	19 (3,8)
Pneumonie	10 (2,0)	7 (1,4)
Untersuchungen	19 (3,8)	18 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	20 (4,0)	14 (2,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (1,6)	10 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (2,0)	8 (1,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (4,4)	19 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (2,2)	6 (1,2)
Gefäßerkrankungen	31 (6,3)	28 (5,6)
Hypertonie	31 (6,3)	27 (5,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
KEYNOTE 091		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^c	103 (20,8)	29 (5,8)
Herzerkrankungen	7 (1,4)	1 (0,2)
Myokarditis	3 (0,6)	1 (0,2)
Endokrine Erkrankungen	9 (1,8)	0 (0)
Nebenniereninsuffizienz	2 (0,4)	0 (0)
Hypophysitis	3 (0,6)	0 (0)
Hypothyreose	3 (0,6)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (2,6)	5 (1,0)
Kolitis	5 (1,0)	1 (0,2)
Diarrhoe	7 (1,4)	2 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (0,8)	2 (0,4)
Erschöpfung	2 (0,4)	1 (0,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (2,0)	0 (0)
Autoimmune Hepatitis	2 (0,4)	0 (0)
Hepatitis	3 (0,6)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	3 (0,6)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,0)	0 (0)
Sepsis	2 (0,4)	0 (0)
Untersuchungen	3 (0,6)	4 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	2 (0,4)	3 (0,6)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,2)	3 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,4)	1 (0,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,6)	1 (0,2)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	6 (1,2)	7 (1,4)
Pankreaskarzinom	0 (0)	2 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (0,6)	2 (0,4)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (0,4)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (0,8)	0 (0)

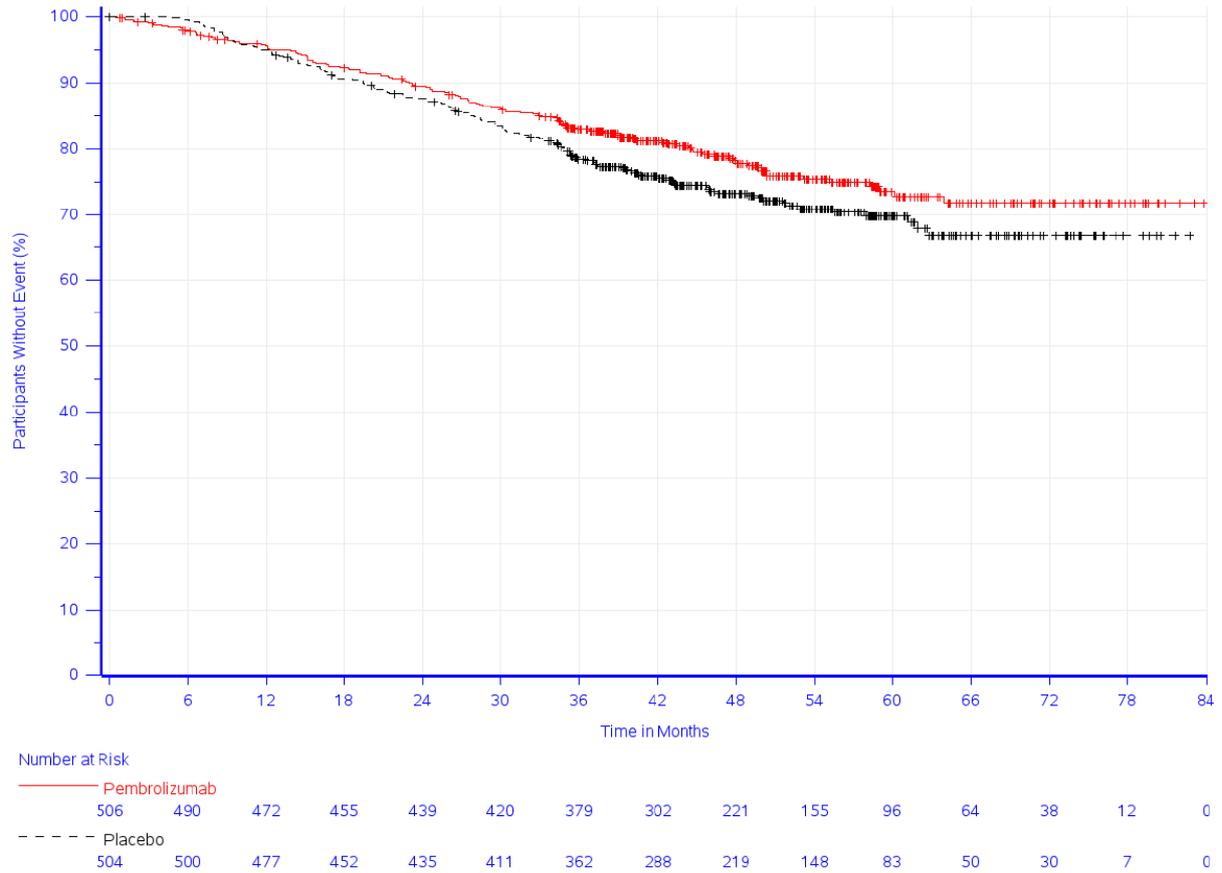
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 496	Placebo N = 499
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (5,6)	5 (1,0)
Dyspnoe	2 (0,4)	0 (0)
Interstitielle Lungenerkrankung	3 (0,6)	1 (0,2)
Pneumonitis	21 (4,2)	4 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (1,2)	1 (0,2)
Psoriasis	3 (0,6)	0 (0,0)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Progressionsereignisse der Grunderkrankung sind nicht enthalten (PTs „Progression einer Neubildung“, „Progression einer bösartigen Neubildung“ und „Progression einer Erkrankung“).</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Ergebnis und Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 25: Ergebnisse (Mortalität, Zeitanalyse) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Placebo		Pembrolizumab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 091					
Mortalität					
Gesamtüberleben	506	n. e. 113 (22,3)	504	n. e. 138 (27,4)	0,79 [0,62; 1,01]; 0,064
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Tumorstadium (IB vs. II vs. IIIA), PD-L1-Status (< 1 % vs. 1-49 % vs. ≥ 50 %), Region (Westeuropa vs. Osteuropa vs. Rest der Welt vs. Asien), Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial) und Raucherstatus (Nichtraucher vs. ehemalige/aktuelle Raucher)</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					



Study: KEYNOTE 091 (Database Cutoff Date: 24JAN2023)
 Overall Survival

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Mortalität, Endpunkt Gesamtüberleben

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® bei immunvermittelten Nebenwirkungen

aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.“

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

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.17
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

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

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab [1]. Demnach ist Pembrolizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt.

Der pU definiert die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko entsprechend dem Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Pembrolizumab [1] als Patientinnen und Patienten in den Tumorstadien IB bis IIIA gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 7. Auflage. Dies begründet der pU damit, dass die genannten Stadien dieser Auflage in der Zulassungsstudie KEYNOTE-091 als Selektionskriterien für die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko verwendet wurden.

Den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zufolge wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Stadien IB bis IIIA auf Grundlage der aktuell gültigen TNM-Tumorklassifikation in der 8. Edition UICC bestimmt. Es ergeben sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition UICC. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie \geq IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen.

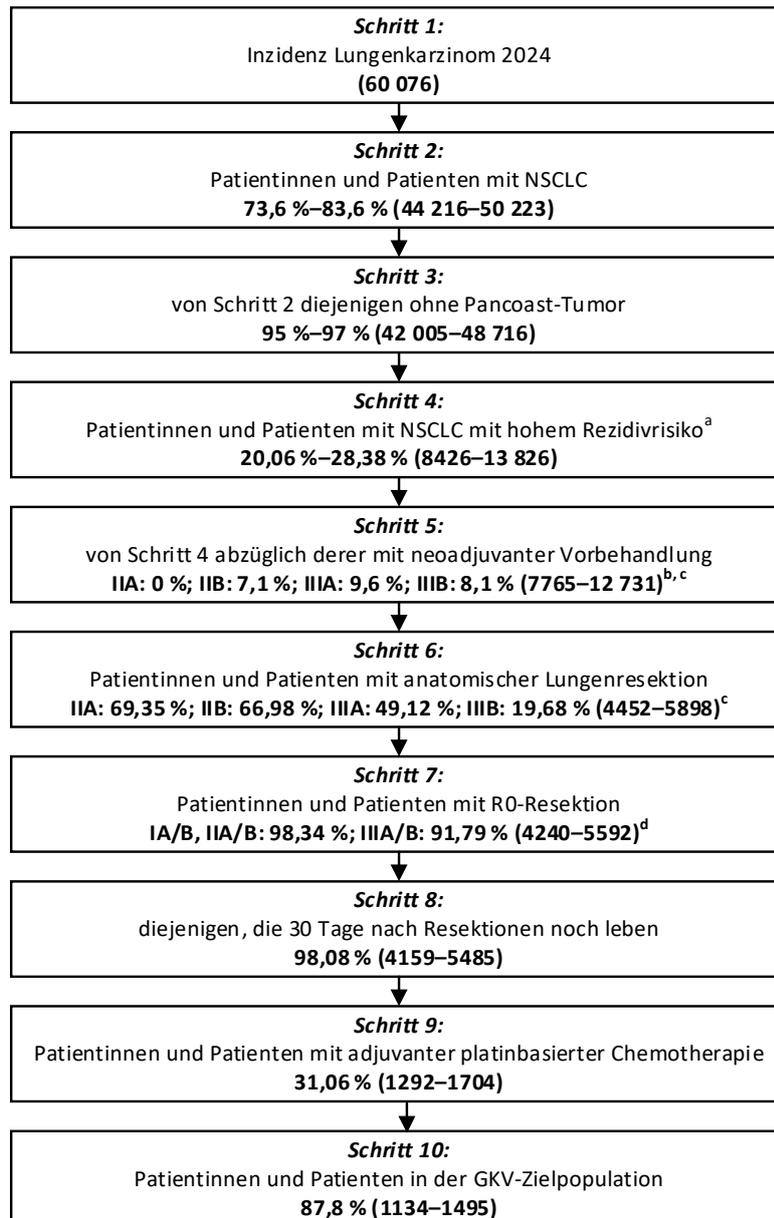
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass das Ziel einer adjuvanten Behandlung des NSCLC ist, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und die Überlebensprognose bei Erhalt einer hohen Lebensqualität zu verbessern. Er führt aus, dass für das resezierbare NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in der adjuvanten Therapie weitere zielgerichtete Therapieoptionen benötigt werden.

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

- Der pU definiert das hohe Rezidivrisiko über die UICC-Stadien IB bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage. Die Anteilsspanne basiert auf Daten gemäß UICC, 8. Auflage. Untergrenze: Stadien IIA bis IIIA; Obergrenze: Stadien IIA bis IIIB
 - Zu den in Schritt 5 dargestellten Anteilswerten je Stadium wird vom pU der jeweilige Umkehrschluss berechnet und auf den vorherigen Schritt übertragen.
 - Die Anteilswerte für Stadium IIIB werden nur für die Obergrenze veranschlagt.
 - Der pU überträgt sowohl die Anteilswerte der Stadien IA/B, IIA/B als auch der Stadien IIIA/B jeweils separat auf die untere und obere Grenze der Stadien IIA bis IIIB aus Schritt 6 und bildet anschließend die Summe.
- GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R0-Resektion: vollständige Entfernung des Tumors bis ins gesunde Gewebe; UICC: Union for International Cancer Control

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

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2024

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2024 klassifiziert mit dem Diagnosecode C34.- (Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Hierfür entnimmt er zunächst die geschlechtsspezifischen rohen Inzidenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Jahre 2015 bis 2019 einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [2]. Anschließend extrapoliert der pU die Inzidenzraten mittels linearer Regression. Die für das Jahr 2024 ermittelten Inzidenzraten für Frauen und Männer überträgt er auf die Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021), Variante G1-L2-W2 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei moderater Entwicklung der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3]. Auf dieser Grundlage schätzt der pU für das Jahr 2024 eine Anzahl von insgesamt 60 076 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 73,6 % bis 83,6 % an. Sowohl die Unter- als auch die Obergrenze entnimmt er dem IQWiG-Bericht „Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation“ [4]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet er somit eine Anzahl von 44 216 bis 50 223 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: von Schritt 2 diejenigen ohne Pancoast-Tumor

Den Ausführungen des pU zufolge sind Pancoast-Tumoren nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst und er verweist dabei darauf, dass diese regelhaft mit einer neoadjuvanten Induktionstherapie, basierend auf einer simultanen Strahlenchemotherapie, vor der Resektion behandelt werden sollen. Der pU gibt auf Basis von insgesamt 4 Publikationen [5-8] für das Vorkommen von Pancoast-Tumoren eine Spanne von 3 % bis 5 % an. Die im Umkehrschluss berechneten Anteilswerte von 95 % bis 97 % überträgt er auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 und ermittelt für den vorliegenden Schritt eine Anzahl von 42 005 bis 48 716 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko

Wie in Abschnitt II 1.1 beschrieben bildet der pU die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko ausgehend von den Tumorstadien IB bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage ab – wie Abschnitt 5.1. der Fachinformation [1] entnommen.

Für die Anteile der verschiedenen Stadien zieht er den Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) aus dem Jahr 2023 heran, der Kennzahlen für das Jahr 2021 zu 24 563 Primärfällen (Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Lungenkarzinom) aus 69

Zentren enthält [9]. Die vom pU angegebenen Anteilswerte je Stadium auf Basis der genannten Quelle beziehen sich auf die veränderte 8. Auflage. Einen Anteil für Stadium IB zieht der pU aus diesem Grund nicht heran, weil sich nach 8. Auflage in jenem Stadium Patientinnen und Patienten mit T < 4 cm befinden, die gemäß G-BA nicht für eine Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen.

Als Untergrenze für die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko fasst der pU Anteile für die Stadien IIA (1,87 %), IIB (6,88 %) und IIIA (11,31 %) zu einer Summe von 20,06 % zusammen [9].

Zur Ermittlung der Obergrenze addiert der pU zu der Summe von 20,06 % (Untergrenze) noch einen Anteil für das Stadium IIIB (8,32 %) [9], weil dem pU zufolge ein Teil der Patientinnen und Patienten mit Stadium IIIA nach UICC, 7. Auflage aufgrund veränderter Kriterien gemäß 8. Auflage in Stadium IIIB eingeordnet wird. Der pU geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten weiterhin für eine Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen. Aus dem Vorgehen des pU resultiert eine Obergrenze von 28,38 % für die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 ermittelt der pU über die berücksichtigten Stadien hinweg betrachtet eine Anzahl von 8426 bis 13 826 Patientinnen und Patienten.

Schritt 5: von Schritt 4 abzüglich derer mit neoadjuvanter Vorbehandlung

In diesem Schritt schließt der pU die Patientinnen und Patienten aus, die vor der Resektion des Tumors eine neoadjuvante Therapie erhalten haben. Hierfür zieht er den 4. Quartalsreport 2023 (Datenschnitt: 31.12.2023) des CRISP-Registers für das NSCLC, Stadien I bis III nach UICC, 8. Auflage heran, der Angaben zu insgesamt 2099 Patientinnen und Patienten enthält. Der pU ermittelt auf Basis der Angaben im Register folgende Anteilswerte für die Personen, die eine systemische Therapie (bestehend aus entweder einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie), vor der Operation erhalten haben: 0 % für Stadium IIA, 7,1 % für Stadium IIB, 9,6 % für das Stadium IIIA und 8,1 % für das Stadium IIIB [10]. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 4 ermittelt der pU den Umkehrschluss je Anteilswert und berechnet über die berücksichtigten Stadien hinweg in diesem Schritt eine Anzahl von 7765 bis 12 731 Patientinnen und Patienten, die keine neoadjuvante Chemotherapie oder Radiochemotherapie erhalten haben.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion

Der pU grenzt die Patientenpopulation auf diejenigen ein, die eine anatomische Lungenresektion erhalten. Hierzu entnimmt er dem bereits beschriebenen Jahresbericht 2023 der DKG jeweils den Anteil der operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion an allen Primärfällen mit Lungenkarzinom in den Stadien IIA (69,35 %), IIB (66,98 %), IIIA (49,12 %) und IIIB (19,68 %) [9]. Über die berücksichtigten Stadien hinweg ermittelt der pU

hierdurch eine Anzahl von 4452 bis 5898 Patientinnen und Patienten mit anatomischer Lungenresektion.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit R0-Resektion

In diesem Schritt grenzt der pU die Patientinnen und Patienten weiter auf diejenigen ein, die eine vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion) erhalten haben. Hierzu entnimmt er erneut dem Jahresbericht 2023 der DKG jeweils den Anteil der Primärfälle mit lokalen R0-Resektionen nach Abschluss der operativen Therapie an allen operativen Primärfällen mit anatomischer Lungenresektion in den Stadien IA/B und IIA/B (98,34 %) sowie den Anteil der Primärfälle mit lokalen R0-Resektionen nach Abschluss der operativen Therapie an allen operativen Primärfällen im Stadium IIIA/B (91,79 %) [9]. Übertragen auf die stadienspezifischen Anzahlen der Patientinnen und Patienten aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 4240 bis 5592 Patientinnen und Patienten.

Schritt 8: diejenigen, die 30 Tage nach Resektion noch leben

In diesem Schritt ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die postoperativ in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen versterben. Hierzu entnimmt er erneut dem Jahresbericht 2023 der DKG einen Anteil in Höhe von 1,92 % bezogen auf Primärfälle, die postoperativ innerhalb von 30 Tagen verstorben sind an allen operativen Primärfällen (stadienübergreifend) [9]. Den im Umkehrschluss berechneten Anteilswert von 98,08 % überträgt er auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 7 und ermittelt so eine Anzahl von 4159 bis 5485 Patientinnen und Patienten, die 30 Tage nach der Operation noch am Leben sind.

Schritt 9: Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie

Da der Einsatz von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Resektion und zusätzlicher platinbasierter Chemotherapie erfolgt, ermittelt der pU den entsprechenden Anteil dieser Patientinnen und Patienten. Hierfür zieht er, wie in den Schritten zuvor, erneut den Jahresbericht 2023 der DKG heran. Diesem entnimmt der pU den Anteil der Primärfälle mit cisplatinhaltiger Chemotherapie als adjuvante Therapie an allen R0- und LK-resezierten NSCLC-Primärfällen mit anatomischer Lungenresektion in den Stadien II bis IIIA1/2 Eastern Cooperative Oncology(EOG) 0/1 (31,06 %) [9]. Übertragen auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 8 berechnet der pU eine Anzahl von 1292 bis 1704 Patientinnen und Patienten.

Schritt 10: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [11,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 1134 bis 1495 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheiten – als unterschätzt zu bewerten. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 4: NSCLC in den Stadien IB bis IIIA

Wie der pU selbst anmerkt, ist darauf hinzuweisen, dass sich die Anteilswerte im Bericht der DKG [9] jeweils auf alle Primärfälle mit Lungenkarzinom ohne Einschränkung auf das NSCLC beziehen. Die Übertragung dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC ist daher mit Unsicherheit behaftet. Dies gilt ebenso für die Schritte 6 bis 8.

Der pU berücksichtigt keine Patientinnen und Patienten im Stadium IB nach UICC, 8. Auflage. Der G-BA geht davon aus, dass für Patientinnen und Patienten mit Tumoren im Stadium IB ($T < 4$ cm) eine Therapie mit Pembrolizumab nicht infrage kommt. Gemäß der UICC, 8. Auflage sind im Stadium IB Patientinnen und Patienten mit T2a, also mit Tumoren bis einschließlich 4 cm, eingeordnet. Ausgehend von den Hinweisen des G-BA könnten demnach theoretisch Patientinnen und Patienten mit Stadium IB und einer Tumorgöße von exakt 4 cm – verglichen mit dem Vorgehen des pU – zusätzlich für eine Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen. Es bleibt fraglich, welcher Anteil im Stadium IB eine entsprechende Tumorgöße aufweist. Vor diesem Hintergrund ist die Nichtberücksichtigung des Stadiums IB durch den pU im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist davon auszugehen, dass damit allenfalls eine geringfügige Unterschätzung einhergeht.

Außerdem berücksichtigt der pU im Rahmen der Obergrenze Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB nach UICC, 8. Auflage (8,32 % [9]). Mit Bezug auf diese Patientinnen und Patienten geht der G-BA jedoch davon aus, dass für sie eine Therapie mit Pembrolizumab nicht infrage kommt. Aus diesem Grund führt die Berücksichtigung des Stadiums IIIB (in diesem und den folgenden Schritten) zu einer Überschätzung, wie der pU ebenfalls anmerkt.

Zu Schritt 5: abzüglich derer mit neoadjuvanter Vorbehandlung

In Schritt 5 reduziert der pU die Patientenzahl um diejenigen, die eine neoadjuvante Vorbehandlung erhalten haben. Grundsätzlich ist nachvollziehbar, dass Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie vor der Resektion anschließend nicht mehr für die vorliegende adjuvante Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen. Dies entspricht auch den Ausschlusskriterien der Zulassungsstudie KEYNOTE-091 (u. a. hatten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer keine vorhergehende neoadjuvante Strahlentherapie und / oder neoadjuvante Chemotherapie) [1]. Allerdings ist fraglich, inwiefern die Anteilswerte aus den anschließenden Schritten 6 bis 9 auf die Anzahl der Patientinnen und

Patienten aus Schritt 5 übertragbar sind, die zuvor keine neoadjuvante Vorbehandlung erhalten haben. Es ist insbesondere für den Anteil aus Schritt 9 (Anteil mit platinbasierter adjuvanter Chemotherapie nach R0-Resektion) davon auszugehen, dass dieser sich in Abhängigkeit davon unterscheidet, ob eine neoadjuvante Chemotherapie stattgefunden hat. Der S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom [13] zufolge soll zumindest Patientinnen und Patienten im Stadium II in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0/1) eine adjuvante Chemotherapie nach R0-Resektion und systematischer Lymphknotendissektion unter der Bedingung angeboten werden, dass zuvor keine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde.

Es ist darauf hinzuweisen, dass durch das Vorgehen des pU vermutlich Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie mehrfach abgezogen werden. Dies ist durch die folgenden Aspekte bedingt:

- Schritt 3: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit Pancoast-Tumoren, die im Fall einer Resezierbarkeit in der Regel neoadjuvant behandelt werden [13]
- Schritt 5: Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie
- Schritt 9: Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Therapie auf Grundlage eines Anteils aus dem DKG-Bericht [9], der davon mitbeeinflusst wird, dass Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie im Nenner enthalten sind

Es bleibt ferner unklar, wie sich der Anteil mit bereits erfolgter neoadjuvanter Therapie dadurch verändert, dass mittlerweile auch neoadjuvante Immunchemotherapien empfohlen werden [13]. Dazu liegen in den vom pU herangezogenen Daten noch keine Angaben vor.

Zu Schritt 7: mit R0-Resektion

Die vom pU veranschlagten Anteilswerte beziehen sich, basierend auf den Angaben des Jahresberichts 2023 der DKG, zum einen auf die Stadien IA/B und IIA/B und zum anderen auf die Stadien IIIA/B [9]. Dabei werden bei den Anteilswerten auch Stadien berücksichtigt, bei deren Vorliegen der G-BA davon ausgeht, dass eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab nicht infrage kommt (Stadien IA, IB [T < 4 cm] oder IIIB; UICC, 8. Auflage). Dabei ist unklar, inwieweit sich eine Änderung der Anteilswerte unter ausschließlicher Berücksichtigung von Stadien ergeben würde, bei deren Vorliegen nach Annahme des G-BA eine Therapie mit Pembrolizumab infrage kommt. Somit besteht in diesem Schritt Unsicherheit.

Zu Schritt 8: 30 Tage nach Resektion noch am Leben

Der Anteilswert, den der pU dem Jahresbericht der DKG entnimmt (1,92 %), bezieht sich auf alle operativen Primärfälle mit anatomischer Lungenresektion, die den Diagnosecode ICD-10 C34.- erhalten haben [9]. Demnach gehen erneut in die Berechnung des Anteils auch Stadien ein, bei deren Vorliegen der G-BA nicht davon ausgeht, dass eine Therapie mit Pembrolizumab infrage kommt. Daraus entsteht Unsicherheit, worauf der pU im Dossier selbst hinweist.

Außerdem gehen nicht ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einer R0-Resektion in die Berechnung ein, obwohl die Population im vorherigen Schritt darauf eingegrenzt wurde.

Zu Schritt 9: adjuvante platinbasierte Chemotherapie

Der vom pU veranschlagte Anteilswert (31,06 %) basierend auf den Angaben des Jahresberichts 2023 der DKG [9] bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA1/2, die eine cisplatinhaltige Chemotherapie erhalten. Es bleibt unklar, inwieweit sich ein höherer Anteilswert bei zusätzlicher Berücksichtigung einer carboplatinhaltigen Chemotherapie ergibt.

Außerdem liegen weitere Hinweise darauf vor, dass der Anteil einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie höher liegen könnte als vom pU angesetzt. In einem früheren Verfahren zu Atezolizumab aus dem Jahr 2022 (zugehöriger Beschluss Anfang des Jahres 2023) in einem ähnlichen Anwendungsgebiet wurde für den Anteil einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie nach vollständiger Resektion bei Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko von einer Spanne von 63,1 % bis 66,2 % ausgegangen [14-16]. Des Weiteren lassen sich der vom pU vorgelegten Auswertung des CRISP-Registers [10] (siehe Schritt 5) Angaben entnehmen. Von 837 Patientinnen und Patienten mit UICC-Stadium, 8. Auflage IIA bis IIIA (IIA: 82, IIB: 321, IIIA: 434), bei denen zunächst eine Operation stattgefunden hat, erhielten der Auswertung zufolge 581 (IIA: 59, IIB: 241, IIIA: 281) eine adjuvante Chemotherapie. Über diese 3 Stadien hinweg entspricht dies einem Anteil in Höhe von ca. 69 % (IIA: ca. 72 %, IIB: ca. 75 %, IIIA: ca. 65 %). Auch wenn der Auswertung nicht zu entnehmen ist, ob es sich bei diesen Fällen um vollständige Resektionen handelt, liefert die Analyse einen zusätzlichen Hinweis, dass der Anteilswert für diesen Schritt höher liegen könnte als vom pU angenommen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Der letzte Beschluss in einem ähnlichen Anwendungsgebiet (ebenfalls adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; allerdings etwas eingeschränktere Patientenpopulation) stammt aus dem Verfahren zu Atezolizumab aus dem Jahr 2022 (Beschluss Anfang des Jahres 2023) [15,16]. Die in der Berechnung in den Tragenden Gründen ausgewiesene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit vollständiger Resektion und anschließender platinbasierter adjuvanter Chemotherapie (3144 bis 3845, siehe dortiger Schritt 4) liegt höher als im vorliegenden Dossier (1292 bis 1704, siehe Schritt 9).

Diese Diskrepanz ist insbesondere auf höhere Anteilswerte im damaligen Verfahren für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter Chemotherapie (63,1 % bis 66,2 %) im Vergleich zum aktuellen Verfahren (31,06 %) zurückzuführen. Zudem lag im damaligen Verfahren nicht der im vorliegenden Verfahren beschriebene Mehrfachabzug für Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie vor (siehe Bewertung zu Schritt 5). Ferner wurde im damaligen

Verfahren zu Atezolizumab die Patientengruppe mit hohem Rezidivrisiko als Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis IIIA gemäß UICC, 7. Auflage definiert. Es entstehen Diskrepanzen zwischen der Herleitung des damaligen Verfahrens und des aktuellen Verfahrens durch die geänderte Stadieneinteilung in der UICC, 8. Auflage sowie durch das Heranziehen des Stadium IIIB im aktuellen Verfahren.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 (siehe dort Schritt 1) beschriebenen Vorgehens prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit NSCLC bis zum Jahr 2029. Für das Jahr 2029 schätzt der pU eine Anzahl von 44 712 bis 50 787 Frauen und Männern, die neu an einem NSCLC erkranken.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung ^b	1134–1495	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist – unter Berücksichtigung bestehender Unsicherheit – unterschätzt. Maßgebliche Gründe sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mehrfachabzug von Patientinnen und Patienten mit neoadjuvanter Therapie ▪ unterschätzter Anteil für Patientinnen und Patienten mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie
a. Angaben des pU b. Der G-BA geht davon aus, dass Tumore im Stadium IA oder IB (T < 4 cm) sowie ≥ IIIB (nach Klassifikation 8) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass für beobachtendes Abwarten die Kosten nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Pembrolizumab entsprechen weitgehend der Fachinformation [1]. Demnach kann Pembrolizumab 1-mal alle 3 Wochen oder 1-mal alle 6 Wochen verabreicht werden. Dabei ist zu beachten, dass die adjuvante Behandlung bis zu einer Dauer von 1 Jahr, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität begrenzt ist.

Der pU gibt die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 1 Nachkommastelle gerundet an (17,4 Zyklen bzw. 8,7 Zyklen) und berechnet daraus die Behandlungstage pro Jahr. Bei Berücksichtigung einer begrenzten Behandlungsdauer (auf maximal 1 Jahr) [1] und einer Rundung auf abgeschlossene Zyklen (17 Zyklen bzw. 8 Zyklen) ergibt sich sowohl für die Anwendung 1-mal alle 3 Wochen als auch für die Anwendung 1-mal alle 6 Wochen eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend der Fachinformation [1].

Dabei ist jedoch zu beachten, dass der pU den Verbrauch für angebrochene Zyklen ausweist, statt auf abgeschlossene Zyklen zu runden (siehe Abschnitt II 2.1). Bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen und entsprechender Verwendung ganzer Durchstechflaschen entsteht sowohl in der Anwendung 1-mal alle 3 Wochen als auch in der Anwendung 1-mal alle 6 Wochen ein geringerer Verbrauch als vom pU angegeben.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu Pembrolizumab sind überwiegend nachvollziehbar. Der pU berücksichtigt Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) (Ziffer 02100) zum Stand 1. Quartal 2024 [17]. Bei Berechnung auf abgeschlossene Zyklen gerundet (siehe Abschnitt II 2.1) ergeben sich sowohl für die Anwendung 1-mal alle 3 Wochen als auch für die Anwendung 1-mal alle 6 Wochen etwas niedrigere Kosten für die Infusionstherapie. Darüber hinaus können gemäß der Fachinformation [1] weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie beispielsweise die regelmäßige Bestimmung verschiedener Organfunktionen, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für Pembrolizumab für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Diese Kosten können sowohl je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung [18,19] als auch bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen (siehe Abschnitt II 2.1) abweichen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 99 535,66 € (3-wöchentliche Anwendung) bzw. in Höhe von 98 596,06 € (6-wöchentliche Anwendung). Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für die Anwendung 1-mal alle 3 Wochen sind die Arzneimittelkosten aufgrund der nicht vorgenommenen Rundung auf abgeschlossene Zyklen überschätzt. Die veranschlagten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen, da zum einen bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen etwas niedrigere Kosten entstehen und zum anderen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung als auch bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen abweichen.

Für die Anwendung 1-mal alle 6 Wochen sind die Arzneimittelkosten aufgrund der nicht vorgenommenen Rundung auf abgeschlossene Zyklen überschätzt. Die veranschlagten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen, da zum einen bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen etwas niedrigere Kosten entstehen und zum anderen weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht berücksichtigt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung als auch bei Rundung auf abgeschlossene Zyklen abweichen.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	97 656,46	139,20	1740,00	99 535,66	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen können abweichen. Auch die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	97 656,46	69,60	870,00	98 596,06	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können abweichen. Auch die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	Erwachsene mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie; adjuvante Behandlung	nicht bezifferbar				Die Angabe des pU ist plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen, unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht mit Pembrolizumab behandelt wird. Zudem ist laut pU derzeit keine Differenzierung zwischen ambulanter und stationärer Versorgung möglich, da keine geeigneten Daten hierzu vorliegen.

II 3 Literatur

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

1. Merck Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut. Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 15.02.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022-2030. Modellannahme: G1-L2-W2 (Basis: 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 07.02.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1707298878665>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Arbeitspapier. Auftrag: GA17-02. Version: 1.0. Stand: 29. 07 [online]. 2019. URL: https://www.iqwig.de/download/GA17-02_Pruefung-der-Nutzbarkeit-des-Scientific-Use-Files-des-ZfKD_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
5. Archie VC, Thomas CR Jr. Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist* 2004; 9(5): 550-555. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.9-5-550>.
6. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K et al. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl 4): S342-S358. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.08>.
7. Hutchings HE, Cox J, Westra J et al. Treatment patterns and outcomes in patients with Pancoast tumors: a national cancer database analysis. *J Thorac Dis* 2023; 15(1): 33-41. <https://doi.org/10.21037/jtd-22-1077>.
8. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis* 2014; 6(Suppl 1): S108-S115. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.12.29>.

9. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021) [online]. 2023 [Zugriff: 16.11.2023]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2023-A1_230720.pdf&cid=114363.
10. A. I. O. Studien, iOmedico. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report. Database cut: 31 Dec 2023. 2024.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 15. Januar [online]. 2024 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 21. Dezember [online]. 2023 [Zugriff: 06.02.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/0070L – März [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2024]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-67_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie) [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9722/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_TrG.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression $\geq 50\%$, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6132/2023-08-17_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-828_BAnz.pdf.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf.
18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre), vom 12. Mai [online]. 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9489/2023-05-12_AM-RL-XII_Tezepelumab_D-882_TrG.pdf.