

IQWiG-Berichte – Nr. 459

**Pembrolizumab
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-55
Version: 1.0
Stand: 10.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-55

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jochem Potenberg, Evangelisches Waldkrankenhaus, Berlin

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sascha Abbas
- Katharina Biester
- Moritz Felsch
- Wolfram Groß
- Ulrike Lampert
- Corinna ten Thoren
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Pembrolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung

Keywords: Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abbildungsverzeichnis.....	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	11
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	11
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	12
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	23
2.3.2.3 Ergebnisse.....	25
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	33
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	41
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	43
2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist	44
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	44
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	44
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	45
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	46

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	46
2.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	47
2.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	47
2.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	48
2.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	50
2.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	50
2.6.2.3.2	Studienpool	51
2.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
2.6.2.4.1	Studiendesign und Population.....	52
2.6.2.4.2	Verzerrungspotenzial	53
2.6.2.4.3	Ergebnisse	54
2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	58
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	59
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	59
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	59
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	59
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	60
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	60
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	60
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	60
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	60
3	Kosten der Therapie	61
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	61
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	61
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	61
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	61

3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	63
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten.....	64
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65
3.2.6	Versorgungsanteile	65
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	65
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	66
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	66
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	67
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	67
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
5	Literatur	81
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 010 (sofern verfügbar)		84
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		92
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		98

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	3
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	15
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	21
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	22
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	23
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	26
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	29
Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	34
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Docetaxel	38
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel	42
Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	66
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	68
Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	92

Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	94
Tabelle 25: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	95
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	84
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: Alopezie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	85
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	86
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	87
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel	88
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	89
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	90
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte UE – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel.....	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister
MID	Minimal important Difference
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPS	Tumor Proportion Score
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 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 erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2016 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, 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 Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 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 dieser Bewertung 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers 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)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)
2		Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c

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

b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 1 wählt er Docetaxel aus.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird für die Fragestellung 1 die Studie KEYNOTE 010 eingeschlossen. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: in 2 Armen wurden die Patienten mit Pembrolizumab jeweils in verschiedenen Dosierungen und in einem 3. Arm mit Docetaxel behandelt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit Pembrolizumab in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht (im Folgenden als Pembrolizumab-Arm bezeichnet) und der Studienarm mit Docetaxel.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Patienten mussten eine bestätigte radiologische Progression nach platinhaltiger Chemotherapie und einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einer EGFR-Mutation mussten zusätzlich eine bestätigte radiologische Progression nach einer Behandlung mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib, Patienten mit einer ALK-Translokation eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit Crizotinib aufweisen. Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in der vorliegenden Fragestellung 1.

Es wurden 345 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 343 Patienten auf den Docetaxel-Arm randomisiert (insgesamt 688 Patienten). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 2 mg/kg Körpergewicht Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten alle 3 Wochen 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel als 1-stündige Infusion. Docetaxel wurde ohne relevante Abweichung von der Zulassung verabreicht.

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

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit

Folgetherapien behandelt werden. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht erlaubt.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie KEYNOTE 010 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig, für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und für alle UE-Endpunkte als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Morbidität

- Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und EORTC Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13) erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede auf Ebene der Gesamtpopulation oder auf Ebene von Subgruppen zeigen.

- Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel. Es liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus vor. Allerdings zeigen sich für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder mehr als geringfügige Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue ist damit nicht belegt.

- Alopecie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Alopecie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

- Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet.

Für keine der oben genannten Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3),
Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

- Spezifische UE

- Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils

ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

▫ Weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Ergebnisse für Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Symptomatik. Für die Endpunkte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und Abbruch wegen UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Für spezifische UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und beträchtlich. Den positiven Effekten stehen auf der Seite der negativen Effekte für die spezifischen UE (immunvermittelte UE) jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber.

Insgesamt stellen die negativen Effekte bei den immunvermittelten UE die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab nicht belegt.

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein. c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Programmed Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)- oder Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Gemäß Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)
2	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b		BSC ^c

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.
b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.
c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellung 1 wählt er aus den in Tabelle 4 dargestellten Optionen Docetaxel aus.

Für die Fragestellung 1 (Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist) werden Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0, 1 und gegebenenfalls 2 als relevant angesehen. Für die Fragestellung 2 (Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist) werden Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 als relevant

angesehen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der damit den Empfehlungen des G-BA folgt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen. Das entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

2.3 Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 23.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.06.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 24.08.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
KEYNOTE 010	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel besteht aus der Studie KEYNOTE 010 und stimmt mit dem des pU überein.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Studiendesign

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 010	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC, mindestens einer messbaren Läsion gemäß RECIST-Kriterien, PD-L1 exprimierenden Tumoren, einer bestätigten radiologischen Progression nach platinhaltiger Chemotherapie ^{b, c} und ECOG-PS ≤ 1	Pembrolizumab 2 mg/kg KG (N = 345) Pembrolizumab 10 mg/kg KG (N = 346) ^d Docetaxel (N = 343)	▪ Screening: ≤ 42 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zur Progression^e, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, ▫ nur im Pembrolizumab-Arm: bis zum Erreichen eines vollständigen Ansprechens^f, 2-jähriger, ununterbrochener Behandlung^g ▫ nur im Docetaxel-Arm: Erreichen der maximalen Anzahl erlaubter Zyklen^h ▪ Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	198 Zentren in 24 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Litauen, Niederlande, Portugal, Russland, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 08/2013–09/2015	primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: mindestens 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie für Tumorstadium IIIB/IV oder eine rezidierte Erkrankung
- c: Patienten mit einer EGFR-Mutation mussten zusätzlich eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) aufweisen. Patienten mit einer ALK-Translokation mussten zusätzlich eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit Crizotinib aufweisen.
- d: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
- e: Die Behandlung konnte bei nicht bestätigter Progression und klinischer Stabilität bis zur Bestätigung der Progression nach frühestens 9 Wochen unterbrochen werden.
- f: Patienten im Pembrolizumab-Arm durften die Behandlung nach vollständigem bestätigtem Ansprechen (nach irRC), mindestens 6-monatiger Behandlung und mindestens 2 Behandlungszyklen nach initialem vollständigem Ansprechen (oder bei partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung nach 35 Behandlungszyklen) unterbrechen und nach folgender bestätigter Progression eine Behandlung mit Pembrolizumab neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass kein Patient ein vollständig bestätigtes Ansprechen hatte und kein Patient die „second course phase“ erreicht hat.
- g: Kein Patient wurde zum finalen Datenschnitt ununterbrochen über 2 Jahre behandelt.
- h: Gemäß Zulassung der jeweiligen lokalen Zulassungsbehörden. In Deutschland gibt es gemäß Fachinformation von Docetaxel keine Beschränkung der Behandlungsdauer [3]. Die maximale Anzahl erlaubter Zyklen wurde von 4,4 % der randomisierten Patienten im Docetaxel-Arm erreicht.
- ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; irRC: Immune related Response Criteria; KG: Körpergewicht; N: Anzahl randomisierter Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 010	Pembrolizumab 2 mg/kg KG i. v. (als 30-minütige Infusion) ^a alle 3 Wochen	Docetaxel 75 mg/m ² KOF i. v. (als 1-stündige Infusion) alle 3 Wochen
		Prämedikation: Orale oder injizierbare Steroide gemäß Zulassung oder „Standardpraxis“. Weitere Prämedikationen wurden nach „Standardpraxis“ gegeben ^b .
	Aussetzen der Dosis und Verlängerung des Intervalls um eine Woche wegen UEs erlaubt (nach festgelegtem Schema)	Dosisanpassung gemäß Zulassung
Vor- und Begleitbehandlung		
Nicht erlaubte Vorbehandlung:		
▪ Docetaxel zur Therapie des NSCLC ▪ Vorbehandlung mit T-Zellen kostimulierenden Medikamenten einschließlich Ipilimumab, anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- oder anti-CTLA-4-Antikörpern		
Vorbehandlung:		
▪ mindestens 2 Zyklen einer platinhaltigen Chemotherapie für Tumorstadium IIIB/IV oder eine rezidierte Erkrankung ▪ Patienten mit einer EGFR-Mutation: Tyrosinkinase-Inhibitor (Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib) ▪ Patienten mit einer ALK-Translokation: Crizotinib		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung:		
▪ gleichzeitige andere antineoplastische Chemotherapie, Immuntherapie oder Strahlentherapie ▪ Kortikosteroide, außer zur Behandlung von UE oder im Rahmen der Prämedikation im Docetaxel-Arm ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren		
Begleitbehandlung:		
▪ Medikamente, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind		

a: Aufgrund der Variabilität der Infusionspumpen wurde ein Zeitfenster von –5 bis +10 Minuten zugelassen.
b: „Standardpraxis“ und weitere Prämedikationen wurden nicht näher beschrieben.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; CD: Cluster of differentiation; CYP3A4: Cytochrom P450 3A4; CTLA: zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; i. v: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD: Programmed Cell Death-Protein; PD-L: Programmed Death-Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Bei der Studie KEYNOTE 010 handelt es sich um eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie. Die Studie hatte 3 Behandlungsarme: in 2 Armen wurden die Patienten mit Pembrolizumab jeweils in verschiedenen Dosierungen und in einem 3. Arm mit Docetaxel behandelt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit Pembrolizumab in der Dosierung 2 mg/kg Körpergewicht (im Folgenden als Pembrolizumab-Arm bezeichnet) und der Studienarm mit Docetaxel.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC eingeschlossen, deren Tumore PD-L1 exprimieren. Darüber hinaus mussten die Patienten eine bestätigte radiologische Progression nach platinhaltiger Chemotherapie und einen guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS 0 oder 1) aufweisen. Patienten mit einer EGFR-Mutation mussten zusätzlich eine bestätigte radiologische Progression nach einer Behandlung mit Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib, Patienten mit einer ALK-Translokation eine bestätigte radiologische Progression nach Behandlung mit Crizotinib aufweisen.

Die in der Studie untersuchte Population entspricht dem Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in der vorliegenden Fragestellung (Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist).

Die Patienten wurden stratifiziert nach PD-L1-Expression (stark positiv [Tumor Proportion Score, TPS, $\geq 50\%$], schwach positiv [TPS 1 % bis $< 50\%$]), geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0, 1) randomisiert. Insgesamt wurden 688 Patienten auf die 2 für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme randomisiert, 345 Patienten auf den Pembrolizumab-Arm und 343 Patienten auf den Docetaxel-Arm.

Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle 3 Wochen 2 mg/kg Körpergewicht Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [4]. Patienten im Docetaxel-Arm erhielten alle 3 Wochen 75 mg/m² Körperoberfläche Docetaxel als 1-stündige Infusion. Orale oder injizierbare Steroide und weitere Prämedikation durften „gemäß Zulassung“ oder „Standardpraxis“ verabreicht werden. Docetaxel wurde ohne relevante Abweichung von der Zulassung verabreicht [3]. Vor- und Begleitbehandlungen wurden in beiden Studienarmen ebenfalls gemäß Zulassungen gegeben.

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

Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war nicht erlaubt. Der Anteil der Patienten mit einer Folgetherapie lag im Pembrolizumab-Arm bei 40,1 %, im Docetaxel-Arm bei 44,0 %.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE 010	
Mortalität Gesamtüberleben	nach Abbruch der Studienmedikation (außer wegen Progression): Monat 3 und 6 sowie darauffolgend alle 9 Wochen bis zur Progression nach Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie: alle 2 Monate bis zum Tod, längstens 2 Jahre
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)	zur Behandlungswoche 0, 3, 6, 12, 24 und 36, bei Abbruch der Studienmedikation und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D)	zur Behandlungswoche 0, 3, 6, 12, 24 und 36, bei Abbruch der Studienmedikation und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	zur Behandlungswoche 0, 3, 6, 12, 24 und 36, bei Abbruch der Studienmedikation und 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	UE: bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation SUE: bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat) Patienten mit UE CTCAE-Grad > 1 sollten weiterhin bis zur Auflösung der UE hin zu CTCAE-Grad 0–1 oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie beobachtet werden (je nachdem, was zuerst auftrat)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte bis zum Tod, längstens jedoch 2 Jahre.

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE erfolgte bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Für den Endpunkt schwerwiegende UE (SUE) wurden die Patienten bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum

Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat) nachbeobachtet.

Charakterisierung der Studienpopulation

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

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Docetaxel
KEYNOTE 010	N ^a = 344	N = 343
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	38 / 62	39 / 61
Ethnie, n (%)		
weiß	246 (71,5)	251 (73,2)
asiatisch	73 (21,2)	72 (21,0)
schwarz / afroamerikanisch	13 (3,8)	7 (2,0)
andere	5 (1,5)	2 (0,6)
unbekannt	7 (2,0)	11 (3,2)
Region ^b , n (%)		
nicht Ostasien	280 (81,4)	281 (81,9)
Ostasien	64 (18,6)	62 (18,1)
Raucherstatus, n (%)		
Nieraucher	63 (18,3)	67 (19,5)
aktiv / früher	279 (81,1)	269 (78,4)
unbekannt	2 (0,6)	7 (2,0)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	112 (32,6)	116 (33,8)
1	229 (66,6)	224 (65,3)
≥ 2	3 (0,9)	2 (0,6)
unbekannt	0	1 (0,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Docetaxel
KEYNOTE 010	N ^a = 344	N = 343
Krankheitsstadium, n (%)		
IA	1 (0,3)	0
IB	1 (0,3)	1 (0,3)
IIB	1 (0,3)	0
IIIA	5 (1,5)	8 (2,3)
IIIB	21 (6,1)	22 (6,4)
IV	315 (91,6)	312 (91,0)
Metastasierung, n (%)		
M0	29 (8,4)	31 (9,0)
M1	95 (27,6)	80 (23,3)
M1A	62 (18,0)	62 (18,1)
M1B	158 (45,9)	170 (49,6)
Hirnmetastasen ^c , n (%)		
ja	56 (16,3)	48 (14,0)
nein	288 (83,7)	295 (86,0)
Histologie, n (%)		
plattenepithelial	76 (22,1)	66 (19,2)
nicht plattenepithelial	240 (69,8)	240 (70,0)
andere	9 (2,6)	10 (2,9)
unbekannt	19 (5,5)	27 (7,9)
PD-L1-Expression, n (%)		
schwach positiv (TPS: 1 bis < 50 %)	205 (59,6)	191 (55,7)
stark positiv (TPS: ≥ 50 %)	139 (40,4)	152 (44,3)
ALK-Translokationsstatus, n (%)		
mutiert	2 (0,6)	2 (0,6)
Wildtyp	307 (89,2)	310 (90,4)
unbestimmt	22 (6,4)	20 (5,8)
unbekannt	13 (3,8)	11 (3,2)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
mutiert	28 (8,1)	26 (7,6)
Wildtyp	293 (85,2)	294 (85,7)
unbestimmt	15 (4,4)	13 (3,8)
unbekannt	8 (2,3)	10 (2,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Pembrolizumab	Docetaxel
KEYNOTE 010	N ^a = 344	N = 343
Anzahl vorangegangener systemischer Therapielinien, n (%)		
1	243 (70,6)	235 (68,5)
2	66 (19,2)	75 (21,9)
≥ 3	27 (7,8)	29 (8,4)
adjuvant / neoadjuvant ^d	6 (1,7) / 1 (0,3)	3 (0,9) / 0 (0)
unbekannt	1 (0,3)	1 (0,3)
Therapieabbruch ^e , n (%)	270 (78,5)	317 (92,4)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Die Anzahl randomisierter Patienten im Pembrolizumab-Arm beträgt N = 345; ein Patient wurde nach Randomisierung aufgrund des Wegfalls eines Studienzentrums ausgeschlossen. b: Ostasien umfasst Japan, Korea, Taiwan; für die nicht ostasiatischen Länder siehe Tabelle 6 c: Patienten mit aktiven Metastasen des zentralen Nervensystems und / oder karzinomatöser Meningitis waren ausgeschlossen mit folgenden Ausnahmen: Patienten mit vorab behandelten Hirnmetastasen a) ohne Nachweis einer Progression, welche durch Magnetresonanztomografie innerhalb von 4 Wochen vor erster Studienmedikation und Rückgang der neurologischen Symptome dokumentiert ist, b) ohne Nachweis neuer oder größer werdender Hirnmetastasen und c) ohne Einnahme von Steroiden mindestens 3 Tage vor erster Studienmedikation. d: es bleibt unklar, warum diese Gruppe nicht unter Anzahl vorangegangener Therapien aufgeführt wird e: Die 2 häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren Krankheitsprogression (Pembrolizumab: 36,0 %; Docetaxel: 25,9 %) und Entscheidung des Arztes (Pembrolizumab: 23,8 %; Docetaxel: 32,9 %). Darüber hinaus lag der Anteil der Patienten mit Rückzug der Einverständniserklärung im Pembrolizumab-Arm bei 1,5 % und im Docetaxel-Arm bei 13,1 %. ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: versus; w: weiblich		

Die in die Studie KEYNOTE 010 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt. Etwa 40 % der Patienten waren Frauen. Etwa 70 % der Patienten waren Weiße, der Anteil asiatischer Patienten lag bei ca. 21 %. Zweidrittel der Patienten wiesen einen ECOG-PS von 1 auf, die anderen Patienten von 0. Über 90 % der Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV. Die meisten Patienten hatten keine Hirnmetastasen. Ungefähr 70 % der Patienten hatten bei Einschluss in die Studie bereits 1 vorangegangene Therapie, etwa 8 % hatten ≥ 3 vorangegangene Therapien erhalten. Im Pembrolizumab-Arm war der Anteil Patienten mit Therapieabbruch niedriger als im Docetaxel-Arm. Die 2 häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren die Krankheitsprogression und die Entscheidung des Arztes.

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

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

Studie	Pembrolizumab	Docetaxel
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
KEYNOTE 010	N ^a = 339	N ^a = 309
Behandlungsdauer [Tage]		
Median [Min; Max]	106 [1; 681]	62 [1; 416]
Mittelwert (SD)	151,1 (143,9)	81,6 (72,3)
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Safety-Population k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie KEYNOTE 010 im Pembrolizumab-Arm mit 106 Tagen deutlich länger als im Docetaxel-Arm mit 62 Tagen. Der Unterschied in den Behandlungsdauern ist auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression, Entscheidung des Arztes und Rückzug der Einverständniserklärung zurückzuführen (siehe Tabelle 9).

Im Dossier liegen keine Angaben zu Beobachtungsdauern einzelner Endpunkte vor. Es ist aber zu vermuten, dass die Unterschiede in Behandlungs- und Beobachtungsdauern ähnlich sind, da die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen (ausgenommen SUE) jeweils bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation erhoben werden sollten. Für SUE betrug die Nachbeobachtung entweder 90 Tage oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst auftrat. Das Dossier enthält weder Angaben zum Anteil derer, die vor Ablauf der 90 Tage eine antineoplastische Therapie begonnen haben noch zur tatsächlichen Nachbeobachtungszeit für SUE.

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 010	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Instrumente European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) und Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte stimmt bis auf die spezifischen UE mit der Auswahl des pU überein (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UE	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE ^a
KEYNOTE 010	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA, jeweils SOC): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)“ b: keine verwertbaren Daten, da bedeutsamer Unterschied im Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Immunvermittelte UE	Immunvermittelte SUE	Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UE ^a
KEYNOTE 010	N	H ^{b, c, d}	- ^e	H ^{b, c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}	H ^{c, d}
a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)“ b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c: bedeutsamer Anteil nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) bzw. bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte) (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2) d: potenziell informative Zensierung insbesondere durch Studienabbruch wegen Krankheitsprogression, Entscheidung des Arztes oder Rückzug der Einverständniserklärung e: keine verwertbaren Daten, da bedeutsamer Unterschied im Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte) (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung, bedeutsamer Anteile nicht in die Auswertung eingegangener Patienten sowie bedeutsamer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen als hoch eingestuft. Zusätzlich zu den genannten Aspekten führen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität potenziell informative Zensierungen ebenfalls zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Auch der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch ein, begründet es teilweise jedoch etwas anders (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Das liegt am bedeutsamen Gruppenunterschied im Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten. Eine Beurteilung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt entfällt daher. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch einschätzt und die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens heranzieht.

Für alle UE-Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von potenziell informativer Zensierung, unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten sowie bedeutsamen Unterschieden nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen als hoch verzerrt eingestuft. Dies stimmt für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und immunvermittelte UE mit der Einschätzung des pU überein, der allerdings nur die ersten beide Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial nennt. Die übrigen spezifischen UE-Endpunkte wurden vom pU nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind, sofern verfügbar, im Anhang A dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
KEYNOTE 010					
Mortalität^c					
Gesamtüberleben	344	45,2 [40,9; 51,7] 172 (50,0)	343	37,0 [32,6; 42,6] 193 (56,3)	0,71 [0,58; 0,88]; 0,002
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
Dyspnoe	331	n. e. [24,1; n. b.] 117 (35,3)	293	24,1 [18,1; 30,4] 101 (34,5)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,418
Fatigue	331	12,1 [6,6; 15,9] 179 (54,1)	293	12,0 [7,0; 13,1] 146 (49,8)	0,96 [0,77; 1,20]; 0,741
Schlaflosigkeit	331	n. e. [24,1; n. b.] 111 (33,5)	293	30,4 [25,1; n. b.] 80 (27,3)	1,09 [0,82; 1,45]; 0,559
Schmerzen	331	19,4 [13,9; 27,1] 146 (44,1)	293	24,1 [18,9; 32,3] 103 (35,2)	1,13 [0,87; 1,45]; 0,355
Appetitverlust	331	27,1 [20,1; n. b.] 131 (39,6)	293	37,7 [27,3; n. b.] 85 (29,0)	1,22 [0,93; 1,60]; 0,157
Diarrhö	331	56,4 [39,4; n. b.] 69 (20,8)	293	41,3 [28,9; n. b.] 66 (22,5)	0,74 [0,52; 1,03]; 0,076
Übelkeit und Erbrechen	331	42,1 [36,6; n. b.] 106 (32,0)	293	n. e. [25,1; n. b.] 84 (28,7)	0,96 [0,72; 1,28]; 0,791
Obstipation	331	n. e. [36,6; n. b.] 93 (28,1)	293	32,3 [24,7; n. b.] 80 (27,3)	0,85 [0,63; 1,15]; 0,282
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
Dyspnoe	331	12,4 [9,1; 22,7] 165 (49,8)	291	12,6 [9,1; 21,0] 136 (46,7)	0,96 [0,77; 1,21]; 0,733
Schmerzen (Brust)	331	n. e. [37,1; n. b.] 82 (24,8)	291	63,4 [35,0; 63,4] 64 (22,0)	0,97 [0,69; 1,34]; 0,833
Schmerzen (Arm / Schulter)	331	36,9 [24,6; n. b.] 108 (32,6)	291	n. e. [32,3; n. b.] 69 (23,7)	1,29 [0,95; 1,75]; 0,098
Schmerzen (andere)	331	37,1 [26,3; n. b.] 114 (34,4)	291	31,1 [24,1; n. b.] 90 (30,9)	0,96 [0,72; 1,26]; 0,751

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel
Endpunktkategorie	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
Endpunkt		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 010					
Husten	331	42,3 [27,1; n. b.] 112 (33,8)	291	31,1 [22,9; n. b.] 89 (30,6)	1,00 [0,76; 1,33]; 0,975
Hämoptoe	331	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (12,4)	291	n. e. [40,4; n. b.] 31 (10,7)	0,99 [0,62; 1,59]; 0,977
Alopezie	331	n. e. [46,0; n. b.] 35 (10,6)	291	4,1 [3,4; 6,1] 172 (59,1)	0,09 [0,06; 0,13]; < 0,001
Dysphagie	331	n. e. [50,0; n. b.] 65 (19,6)	291	n. e. [32,3; n. b.] 52 (17,9)	0,95 [0,66; 1,37]; 0,770
Mundschmerzen	331	50,0 [38,0; n. b.] 74 (22,4)	291	52,9 [27,3; 63,4] 92 (31,6)	0,53 [0,39; 0,72]; < 0,001
periphere Neuropathie	331	n. e. [37,7; n. b.] 92 (27,8)	291	24,1 [20,1; 27,1] 102 (35,1)	0,64 [0,49; 0,86]; 0,002
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d					
globaler Gesundheitsstatus	331	20,3 [16,1; 36,1] 148 (44,7)	293	20,4 [13,1; 27,3] 116 (39,6)	1,00 [0,78; 1,28]; 0,993
emotionale Funktion	331	42,9 [36,6; 69,6] 91 (27,5)	293	n. e. [n. b.; n. b.] 62 (21,2)	1,06 [0,76; 1,46]; 0,744
kognitive Funktion	331	36,3 [18,1; n. b.] 130 (39,3)	293	32,3 [24,0; 40,4] 96 (32,8)	1,08 [0,83; 1,40]; 0,580
körperliche Funktion	331	37,7 [19,3; 47,3] 131 (39,6)	293	24,1 [18,9; 25,3] 108 (36,9)	0,93 [0,72; 1,20]; 0,584
Rollenfunktion	331	14,0 [9,9; 24,6] 159 (48,0)	293	13,9 [12,1; 24,0] 127 (43,3)	1,00 [0,79; 1,27]; 0,982
soziale Funktion	331	36,6 [18,0; 42,1] 132 (39,9)	293	27,1 [13,3; n. b.] 106 (36,2)	0,96 [0,74; 1,24]; 0,762

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

a: betrifft nur die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einem ausgeteilten Fragebogen zu Studienbeginn. Die Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn lag bei N = 318 (QLQ-C30) beziehungsweise 319 (QLQ-LC13) im Pembrolizumab-Arm und N = 273 (QLQ-C30) beziehungsweise 271 (QLQ-LC13) im Docetaxel-Arm.

b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, Region, PD-L1-Expression

c: eigene Berechnung der Wochenangabe aus Monaten

d: dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte

e: bedeutsamer Unterschied im Anteil der nicht in die Auswertung eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 15 Prozentpunkte)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
KEYNOTE 010					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	339	2,6 [2,0; 3,0] 331 (97,6)	309	0,9 [0,7; 1,0] 297 (96,1)	
SUE	339	68,6 [45,1; n. b.] 115 (33,9)	309	n. e. [43,1; n. b.] 107 (34,6)	0,83 [0,63; 1,08]; 0,164
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	31,1 (21,3; 45,1) 158 (46,6)	309	10,3 (8,0; 13,7) 173 (56,0)	0,54 [0,43; 0,67]; < 0,001
Abbruch wegen UE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8,3)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 42 (13,6)	0,37 [0,22; 0,62]; < 0,001
spezifische UE					
immunvermittelte UE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 73 (21,5)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (9,1)	1,96 [1,26; 3,06]; 0,003
immunvermittelte SUE	339	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6,5)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (1,6)	3,49 [1,31; 9,30]; 0,012
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6,2)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1,3)	3,71 [1,26; 10,97]; 0,018
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	339	13,0 [9,9; 17,3] 190 (56,0)	309	6,1 [3,7; 9,0] 188 (60,8)	0,66 [0,54; 0,81]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	339	15,7 [12,1; 19,1] 184 (54,3)	309	6,3 [4,0; 8,3] 208 (67,3)	0,56 [0,46; 0,69]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems	339	62,1 [43,6; n. b.] 105 (31,0)	309	24,1 [18,0; n. b.] 120 (38,8)	0,53 [0,40; 0,69]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	339	52,6 [41,7; n. b.] 104 (30,7)	309	13,3 [9,1; 21,3] 148 (47,9)	0,40 [0,31; 0,52]; < 0,001
Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4,1)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (9,1)	0,34 [0,18; 0,66]; 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b ; p-Wert
KEYNOTE 010					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9,1)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 42 (13,6)	0,49 [0,30; 0,80]; 0,004
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	339	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (3,8)	309	n. e. [n. b.; n. b.] 64 (20,7)	0,14 [0,07; 0,25]; < 0,001
a: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation b: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach ECOG-PS, Region, PD-L1-Expression CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Aus den vorliegenden Daten können für das Gesamtüberleben maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Morbidität

Symptomatik

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet. Nachfolgend werden zunächst die Endpunkte der Symptomatik beschrieben, für die sich statistisch signifikante

Gruppenunterschiede auf Ebene der Gesamtpopulation oder auf Ebene von Subgruppen zeigen.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab und Docetaxel. Es liegt jedoch ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus vor. Allerdings zeigen sich für keine der Subgruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder mehr als geringfügige Effekte. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen für den Endpunkt Fatigue ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht der des pU.

Alopezie, Mundschmerzen, periphere Neuropathie

Für die Endpunkte Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Die Einschätzungen entsprechen denen des pU.

Weitere Endpunkte zur Symptomatik

Für keine weiteren Endpunkte zur Symptomatik zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für keine weiteren Endpunkte der Symptomatik ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.3). Für diesen Endpunkt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand in die Nutzenbewertung einbezieht, daraus jedoch ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet. Zudem ordnet der pU diesen Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte betrachtet.

Für keine der oben genannten Skalen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Nebenwirkungen***SUE***

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Diese Einschätzungen entsprechen denen des pU.

Spezifische UE***Immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)***

Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle 3 Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Diese Einschätzungen stimmen zwar mit denen des pU überein, der diese Ergebnisse in seiner Nutzenbewertung jedoch nur ergänzend betrachtet.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort,

Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.

Der pU zieht diese Endpunkte in seiner Bewertung nicht heran.

Die häufigsten bevorzugten Begriffe (PT) der ausgewählten spezifischen UE-Endpunkte auf Systemorganklassen(SOC)-Ebene sind nachfolgend dargestellt: für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Diarrhö und Übelkeit; für die SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Ermüdung; für die SOC Erkrankungen des Nervensystems: Kopfschmerz, periphere Neuropathie; für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Alopezie; für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3): Pneumonie; für die SOC Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3): Neutrophilen- und Leukozytenzahl erniedrigt; für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3): Neutropenie, febrile Neutropenie. Siehe hierzu auch die Tabellen in Anhang B.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer, Frauen)
- Region (nicht Ostasien, Ostasien)
- Raucherstatus (Nieraucher, aktiv / früher)
- EGFR-Mutationsstatus (mutiert, Wildtyp)
- ALK-Translokationsstatus (mutiert, Wildtyp)
- PD-L1-Expression (schwach positiv [TPS: 1 bis < 50 %], stark positiv [TPS: ≥ 50 %])
- Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial)
- Anzahl vorangegangener Therapien
- Hirnmetastasen

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert $\geq 0,05$ und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Für alle anderen Endpunkte werden aufgrund der unterschiedlichen

Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und der potenziell informativen Zensierung nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt (siehe Abschnitt 2.6.2.2). Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Docetaxel in der Studie KEYNOTE 010 zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel	
Endpunktkategorie	N	Mediane	N	Mediane	HR [95 %-KI]	p-Wert
Endpunkt		Überlebenszeit		Überlebenszeit		
Merkmal		in Wochen		in Wochen		
Subgruppe		[95 %-KI]		[95 %-KI]		
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 010						
Mortalität						
Gesamtüberleben^a						
PD-L1-Expression						
schwach (TPS: 1 bis < 50 %)	205	40,9 [37,8; 45,7] 114 (55,6)	191	37,4 [33,9; 43,0] 107 (56,0)	0,79 [0,61; 1,04]	0,088
stark (TPS: ≥ 50 %)	139	64,8 [45,2; n. b.] 58 (41,7)	152	35,7 [27,8; 46,5] 86 (56,6)	0,54 [0,38; 0,77]	< 0,001
					Interaktion:	0,088
Region ^b						
nicht Ostasien	280	44,8 [39,6; 51,7] 148 (52,9)	281	34,8 [29,6; 38,3] 174 (61,9)	0,67 [0,54; 0,84]	< 0,001
Ostasien	64	45,7 [41,3; n. b.] 24 (37,5)	62	n. e. [42,6; n. b.] 19 (30,6)	1,12 [0,60; 2,08]	0,720
					Interaktion:	0,129
Morbidität						
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung^c						
Fatigue						
EGFR-Mutationsstatus						
Wildtyp	281	12,1 [7,0; 18,3] 150 (53,4)	255	9,1 [6,6; 12,7] 132 (51,8)	0,89 [0,70; 1,12]	0,314
mutiert	28	6,1 [3,1; 20,1] 19 (67,9)	20	n. e. [5,1; n. b.] 6 (30,0)	2,65 [1,03; 6,78]	0,042
					Interaktion:	0,027

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben, Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Pembrolizumab		Docetaxel		Pembrolizumab vs. Docetaxel	
Endpunktkategorie	N	Mediane	N	Mediane	HR [95 %-KI]	p-Wert
Endpunkt		Überlebenszeit		Überlebenszeit		
Merkmal		in Wochen		in Wochen		
Subgruppe		[95 %-KI]		[95 %-KI]		
		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		
KEYNOTE 010						
Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung^c						
periphere Neuropathie						
Alter						
< 65 Jahre	194	n. e. [24,1; n. b.] 63 (32,5)	176	24,1 [20,4; 27,1] 60 (34,1)	0,86 [0,60; 1,23]	0,404
≥ 65 Jahre	137	n. e. [37,7; n. b.] 29 (21,2)	115	22,9 [12,1; n. b.] 42 (36,5)	0,39 [0,24; 0,64]	< 0,001
					Interaktion:	0,011
EGFR-Mutationsstatus						
Wildtyp	281	n. e. [37,7; n. b.] 75 (26,7)	253	24,1 [19,4; 25,9] 94 (37,2)	0,57 [0,42; 0,77]	< 0,001
mutiert	28	24,1 [9,1; n. b.] 9 (32,1)	20	27,1 [24,0; n. b.] 2 (10,0)	2,98 [0,63; 14,10]	0,169
					Interaktion:	0,040
a: eigene Berechnung der Wochenangabe aus Monaten						
b: Ostasien umfasst Japan, Korea, Taiwan; für die nicht ostasiatischen Länder siehe Tabelle 6						
c: dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte						
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale PD-L1-Expression und Region. Für Patienten aus nicht ostasiatischer Region zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Obwohl Patienten aus Ostasien einen deutlich kleineren Anteil an der Gesamtpopulation ausmachen, bleibt unklar, inwieweit die Interaktion für das Merkmal PD-L1-Expression durch das Merkmal Region beeinflusst wird. Daher lassen sich aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den beiden Subgruppenmerkmalen die Subgruppenergebnisse für das Merkmal

PD-L1-Expression nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Morbidität

Symptomatik

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal EGFR-Mutationsstatus. Für Patienten mit EGFR-Mutation zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Der Endpunkt Fatigue ist der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zuzuordnen, daher ist das Ausmaß nicht mehr als geringfügig (umgekehrte Effektrichtung zur Ableitung des Ausmaß: Hazard Ratio [95 %-Konfidenzintervall] = 0,38 [0,15; 0,97]). In der Gruppe der Patienten mit Wildtyp liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor. Daraus ergibt sich für keine der Subgruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel, ein Zusatznutzen ist damit für den Endpunkt Fatigue nicht belegt.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie zeigen sich Belege für eine Effektmodifikation durch die Merkmale Alter und EGFR-Mutationsstatus. Aufgrund fehlender Daten zur Untersuchung der möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen lassen sich die Subgruppenergebnisse nicht sinnvoll interpretieren. Die Ableitung des Zusatznutzens für den Endpunkt periphere Neuropathie erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation (siehe Abschnitt 2.3.2.3).

Das Vorgehen zu den Subgruppen stimmt insofern mit dem des pU überein, da er für keine von ihm herangezogenen Endpunkte Subgruppenergebnisse für die endpunktbezogene Ableitung des Zusatznutzens betrachtet.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist) auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.2 präsentierte Datenlage ergibt für Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, folgende Bewertungen:

- ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunkte Alopecie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für die Endpunkte immunvermittelte UE, immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für weitere spezifische UE (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Untersuchungen [CTCAE-Grad ≥ 3], Infektionen und parasitäre Erkrankungen [CTCAE-Grad ≥ 3], Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [CTCAE-Grad ≥ 3])

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte Symptomatik und Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwer / nicht schwerwiegend oder schwer / schwerwiegend sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Da für die Endpunkte zur Symptomatik aus dem Dossier nicht hervor geht, ob es sich um schwere oder schwerwiegende Symptome handelt, werden diese Endpunkte den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Symptomen / Folgekomplikationen zugeordnet. Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zugeordnet, da der Anteil von Abbrüchen aufgrund eines SUE ca. 61 % beträgt. Für die spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes ist aus Informationen der Studienunterlagen abzuleiten, dass es sich vorwiegend um nicht schwere Ereignisse handelt. Daher werden diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Docetaxel Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben ^c	Median: 45,2 vs. 37,0 Wochen HR: 0,71 [0,58; 0,88]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d		
Dyspnoe	Median: n. e. vs. 24,1 Wochen HR: 0,90 [0,69; 1,17]; p = 0,418	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: 12,1 vs. 12,0 Wochen HR: 0,96 [0,77; 1,20]; p = 0,741	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: n. e. vs. 30,4 Wochen HR: 1,09 [0,82; 1,45]; p = 0,559	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 19,4 vs. 24,1 Wochen HR: 1,13 [0,87; 1,45]; p = 0,355	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 27,1 vs. 37,7 Wochen HR: 1,22 [0,93; 1,60]; p = 0,157	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: 56,4 vs. 41,3 Wochen HR: 0,74 [0,52; 1,03]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: 42,1 vs. n. e. Wochen HR: 0,96 [0,72; 1,28]; p = 0,791	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: n. e. vs. 32,3 Wochen HR: 0,85 [0,63; 1,15]; p = 0,282	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-LC13 (Symptomskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d		
Dyspnoe	Median: 12,4 vs. 12,6 Wochen HR: 0,96 [0,77; 1,21]; p = 0,733	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Brust)	Median: n. e. vs. 63,4 Wochen HR: 0,97 [0,69; 1,34]; p = 0,833	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (Arm / Schulter)	Median: 36,9 vs. n. e. Wochen HR: 1,29 [0,95; 1,75]; p = 0,098	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen (andere)	Median: 37,1 vs. 31,1 Wochen HR: 0,96 [0,72; 1,26]; p = 0,751	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Husten	Median: 42,3 vs. 31,1 Wochen HR: 1,00 [0,76; 1,33]; p = 0,975	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hämoptoe	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,99 [0,62; 1,59]; p = 0,977	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Docetaxel Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Alopezie	Median: n. e. vs. 4,1 Wochen HR: 0,09 [0,06; 0,13]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Dysphagie	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,95 [0,66; 1,37]; p = 0,770	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Mundschmerzen	Median: 50,0 vs. 52,9 Wochen HR: 0,53 [0,39; 0,72]; p < 0,001; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
periphere Neuropathie	Median: n. e. vs. 24,1 Wochen HR: 0,64 [0,49; 0,86]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten vorhanden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur Verschlechterung ^d		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 20,3 vs. 20,4 Wochen HR: 1,00 [0,78; 1,28]; p = 0,993	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: 42,9 vs. n. e. Wochen HR: 1,06 [0,76; 1,46]; p = 0,744	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: 36,3 vs. 32,3 Wochen HR: 1,08 [0,83; 1,40]; p = 0,580	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 37,7 vs. 24,1 Wochen HR: 0,93 [0,72; 1,20]; p = 0,584	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 14,0 vs. 13,9 Wochen HR: 1,00 [0,79; 1,27]; p = 0,982	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: 36,6 vs. 27,1 Wochen HR: 0,96 [0,74;1,24]; p = 0,762	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Docetaxel Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 68,6 vs. n. e. Wochen HR: 0,83 [0,63; 1,08]; p = 0,164	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: 31,1 vs. 10,3 Wochen HR: 0,54 [0,43; 0,67]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,37 [0,22; 0,62]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
spezifische UE		
immunvermittelte UE	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 1,96 [1,26; 3,06]; p = 0,003 HR: 0,51 [0,33; 0,79] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte SUE	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 3,49 [1,31; 9,30]; p = 0,012 HR: 0,29 [0,11; 0,76] ^e Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o \leq 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
immunvermittelte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 3,71 [1,26; 10,97]; p = 0,018 HR: 0,27 [0,09; 0,79] ^e ; Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 13,0 vs. 6,1 Wochen HR: 0,66 [0,54; 0,81]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median: 15,7 vs. 6,3 Wochen HR: 0,56 [0,46; 0,69]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Pembrolizumab vs. Docetaxel Median der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen des Nervensystems	Median: 62,1 vs. 24,1 Wochen HR: 0,53 [0,40; 0,69]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median: 52,6 vs. 13,3 Wochen HR: 0,40 [0,31; 0,52]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,34 [0,18; 0,66]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,49 [0,30; 0,80]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. Wochen HR: 0,14 [0,07; 0,25]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: eigene Berechnung der Wochenangabe aus Monaten d: dargestellt ist die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte e: eigene Berechnung; umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
▪ Mortalität ▫ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▫ Symptome: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (darunter Alopezie, Mundschmerzen – Ausmaß: jeweils beträchtlich; periphere Neuropathie – Ausmaß: gering)	
▪ schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▫ schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Abbruch wegen UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (darunter: Untersuchungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [jeweils CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: jeweils erheblich; Infektionen und parasitäre Erkrankungen [CTCAE-Grad ≥ 3] – Ausmaß: beträchtlich)	▪ schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])
▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Ausmaß: jeweils beträchtlich; Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Ausmaß: gering)	▪ nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▫ spezifische UE: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (immunvermittelte UE)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben und einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Symptomatik. Für die Endpunkte schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3] und Abbruch wegen UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Für spezifische UE gibt es jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich und beträchtlich. Den positiven Effekten stehen auf der Seite der negativen Effekte für die spezifischen UE (immunvermittelte UE) jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich gegenüber.

Insgesamt stellen die negativen Effekte bei den immunvermittelten UE die positiven Effekte nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016; 387(10027): 1540-1550.

Merck Sharp & Dohme. Study of two doses of MK-3475 (pembrolizumab) versus docetaxel in previously-treated participants with non-small cell lung cancer (MK-3475-010/KEYNOTE-010): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.04.2016 [Zugriff: 24.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905657>.

Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 (SCH900475) versus docetaxel in previously treated subjects with non-small cell lung cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 24.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19.

Merck Sharp & Dohme. A phase II/III randomized trial of two doses of MK-3475 (SCH900475) versus docetaxel in previously treated subjects with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): study KEYNOTE-010; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.

2.4 Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 27.07.2016)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 23.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 20.06.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 24.08.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC). Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Pembrolizumab für diese Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

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

b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.

c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Diese Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens weicht von der Einschätzung des pU ab, der für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, können laut pU keine Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden.

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

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Pembrolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen, wobei Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie:

- für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist: Docetaxel,
- für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist: BSC.

Der pU definiert, dass Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist, Patienten mit ECOG-PS 4, 3 und gegebenenfalls 2 sind. In seiner Formulierung der Populationen subsumiert der pU jeweils auch die anderen vom G-BA genannten Optionen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe unten). Mit der Wahl von Docetaxel und BSC folgt der pU der Festlegung des G-BA, der folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat:

- für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist: Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie),
- für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist: BSC (als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet).

Dem Vorgehen des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung gefolgt, allerdings werden die Benennungen des G-BA für die beiden Patientenpopulationen verwendet (siehe Abschnitt 2.6.2.1).

Der pU bezieht sich in Modul 3 A des Dossiers auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA am 09.12.2015. Das Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung des pU entsprach nicht exakt dem später zugelassenen Anwendungsgebiet (29.07.2016). Somit hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie oben spezifiziert, neu festgelegt. Der pU argumentiert in Modul 3 A des Dossiers, dass die Abweichung des zugelassenen Anwendungsgebiets keinen Einfluss auf die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegte Vergleichstherapie habe. Die Argumentation des pU wird nicht kommentiert, da der pU mit seiner Wahl der Festlegung des G-BA folgt.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie zu bewerten. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von RCT erfolgen.

Der pU unterscheidet zwischen 2 Patientenpopulationen: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, und Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist. Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, benennt er den Komparator Docetaxel. Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, benennt er den Komparator BSC.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Aufteilung der Fragestellung in 2 Patientenpopulationen gefolgt, allerdings werden die Benennungen des G-BA verwendet:

- Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist
- Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist.

Population

Der pU benennt in seiner Fragestellung und in den Ein- und Ausschlusskriterien nicht, dass gemäß Fachinformation von Pembrolizumab Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten [4]. Das Vorgehen des pU bleibt ohne Konsequenz, da es nicht zum Ausschluss relevanter Studien geführt hat.

Vergleichstherapie

Der pU benennt bei den Einschlusskriterien eine 30- bis 60-minütige Infusion von Docetaxel. Gemäß Zulassung wird Docetaxel als 1-stündige Infusion verabreicht [3]. Das vom pU definierte Kriterium führt jedoch nicht zur Selektion von Studien mit nicht zulassungsgemäßer Anwendung im Vergleichsarm.

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, relevante Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (inklusive Patientenflussdiagramm) darzustellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU charakterisiert Patienten in der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 010 gemäß folgender Kriterien: Alter, Geschlecht, Region, Raucherstatus, ECOG-Leistungsstatus, Krankheitsstadium, Ausmaß der Metastasierung, Tumorgroße zu Studienbeginn, Vorliegen von Hirnmetastasen, Anzahl vorangegangener systemischer Therapielinien, Histologie, Ausprägung der PD-L1-Expression, EGFR-Mutationsstatus, ALK-Translokationsstatus und Zeit seit Diagnose der Erkrankung. Diese Kriterien sind für eine adäquate Charakterisierung der Patientenpopulation ausreichend. In die vorliegende Nutzenbewertung werden zusätzlich Angaben zur Ethnie, zu Therapie- und Studienabbruchern dargestellt, während wenige der genannten Charakteristika des pU nicht dargestellt werden.

Endpunkte

Als Endpunkte führt der pU Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE auf. Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.6.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2.3, 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da nur eine relevante Studie vorliegt, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Meta-Analysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben neben der primär geplanten, stratifizierten Analyse verschiedene ebenfalls a priori geplante Sensitivitätsanalysen dar (Per-Protocol-Analyse, adjustierte Analyse mittels des Rank-Preserving-Structural-Failure-Time-Modells). Keine dieser Sensitivitätsanalysen stellt das Ergebnis der primär herangezogenen Analyse infrage.

Für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 und den EQ-5D ersetzt der pU fehlende Werte bis Woche 12 unter der Annahme, dass diese nicht zufällig fehlen. Dabei werden neben weiteren Ersetzungsregeln die Werte für verstorbene Patienten auf den schlechtesten möglichen Wert gesetzt. Da im Docetaxel-Arm mehr Patienten versterben, kann dies zu einer Verzerrung zuungunsten von Docetaxel führen. Deshalb ist dieses Vorgehen nicht adäquat.

Da sowohl für den EORTC-QLQ-C30 als auch den EORTC-QLQ-LC13 schon zu Beginn der Studie für jeweils ca. 14 % der Patienten in der Intention-to-treat(ITT)-Population keine Angaben vorliegen und für den EQ-5D sogar ca. 22 % (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.2), ist jede mögliche Ersetzung der fehlenden Werte mit Unsicherheit behaftet. Aus diesem Grund werden die Sensitivitätsanalysen zum EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D nicht herangezogen und nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.6.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU beschreibt dabei, wann von einem Hinweis auf oder Beleg für eine Interaktion auszugehen ist. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU beschreibt, dass aufgrund unterschiedlicher Behandlungszeiten in den beiden Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegt und dass die unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Subgruppen zu unterschiedlichen „Stärken der Verzerrung“ führen können. Aus diesem Grund betrachtet der pU mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben

ausschließlich Subgruppen für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. Auch diesem Vorgehen wird grundsätzlich gefolgt. Allerdings sind die potenziell informativen Zensierungen durch Krankheitsprogression, Entscheidung des Arztes und Rückzug der Einverständniserklärung (siehe hierzu Tabelle 9) die ausschlaggebenden Gründe für dieses Vorgehen. Die für die Gesamtpopulation unterschiedlichen Behandlungs- und daraus resultierenden Beobachtungszeiten (siehe Tabelle 10) und die potenziell informativen Zensierungen können für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein. Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für die vorliegende Nutzenbewertung, dem pU folgend, für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben nur Effektmodifikatoren berücksichtigt für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat seine Suche zur Indikation mit übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Publikationen nicht zuverlässig gefunden, die nur spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus einem

vorangegangenen Dossier [6] im gleichen Anwendungsgebiet zeigt, dass es sinnvoll gewesen wäre noch weitere Begriffe wie „adenocarcinoma“ zu verwenden.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien im EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat seine Suche zur Indikation mit übergeordneten Suchbegriffen zum NSCLC eingeschränkt. Durch diese Einschränkung werden Registereinträge nicht zuverlässig gefunden, die nur spezifische Formen des NSCLC (wie das Adenokarzinom der Lunge) nennen, wie z. B. EUCTR2008-005615-18 aus einem vorangegangenen Dossier im gleichen Anwendungsgebiet [6].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), legt der pU die relevante Studie KEYNOTE 010 für Fragestellung 1 vor, die Patienten umfasst, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist.

Fragestellung 2: Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie (Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben), hat der pU keine Studie für Fragestellung 2 identifiziert, die Patienten umfasst, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**2.6.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie KEYNOTE 010 sind bis auf folgende Aspekte nachvollziehbar beschrieben:

- Die Behandlung konnte bei nicht bestätigter Progression und klinischer Stabilität bis zur Bestätigung der Progression nach frühestens 9 Wochen (gemäß Immune related Response Criteria [irRC]) durch den Arzt unterbrochen werden². Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln [4]. Die Zulassung von Docetaxel macht diesbezüglich keine Angaben [3]. Aus dem Dossier geht nicht hervor, bei wie vielen Patienten eine Unterbrechung der Therapie erfolgte.
- Gemäß Studienunterlagen durfte das Dosierungsintervall im Pembrolizumab-Arm nach Behandlungsunterbrechung wegen UE in bestimmten Fällen um eine Woche (dann auf 4 Wochen) erhöht werden. Die Erhöhung des Dosierungsintervalls auf 4 Wochen entspricht nicht den Angaben der Fachinformation. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass dies bei mindestens 1 Patienten der Fall war. Ob dies auch für weitere Patienten zutrifft bleibt zwar unklar, es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Abweichung für die Nutzenbewertung ohne weitere Konsequenz bleibt.
- Im Docetaxel-Arm der Studie KEYNOTE 010 wurden als Prämedikation orale oder injizierbare Steroide „gemäß Zulassung“ und „Standardpraxis“ verabreicht. Informationen dazu was unter „Standardpraxis“ gemeint ist fehlen. Darüber hinaus sind laut Zulassung von Docetaxel nur orale Kortikosteroide als Prä- beziehungsweise Begleitmedikation

² Zur Bestätigung der Progression gibt es in den Studienunterlagen unterschiedliche Angaben: an anderer Stelle heißt es, dass die Bestätigung der Krankheitsprogression nach mindestens 28 Tagen erfolgte.

erlaubt. Es bleibt unklar, wie viele Patienten eine orale Prämedikation mit Steroiden erhalten haben.

- Neben Steroiden durften im Docetaxel-Arm weitere Prämedikationen nach „Standard-praxis“ verabreicht werden. Welche Prämedikationen darunter fallen bleibt unklar.

Insgesamt stellen die genannten Unsicherheiten die Relevanz der Studie KEYNOTE 010 aber nicht infrage.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 010 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Dies begründet er zum einen damit, dass mehr als die Hälfte der teilnehmenden Studienzentren sich in Europa befindet. Zum anderen entsprechen die Empfehlungen europäischer Leitlinien denen der deutschen Leitlinie.

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

2.6.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch. Dieser Einschätzung wird mit Ausnahme des Endpunkts Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) gefolgt. Auch wenn vorwiegend die Einschätzungen zum Verzerrungspotenzial übereinstimmen, weichen die Begründungen vom pU zum Teil ab, siehe die nachfolgende Kommentierung.

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-LC13) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) liegen neben der vom pU genannten fehlenden Verblindung noch folgende Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für rund 14 % der Patienten der ITT-Population lagen bereits zu Beginn der Studie keine Daten vor. Es gehen somit mehr als 10 % der randomisierten Patienten nicht in die Auswertung ein. Außerdem beträgt der Unterschied im Anteil von fehlenden Werten zu Beginn der Studie zwischen den Behandlungsarmen für den EORTC QLQ-C30 12,8 Prozentpunkte (Pembrolizumab: 7,6 %, Docetaxel: 20,4 %) und für den EORTC QLQ-L13 13,7 Prozentpunkte (Pembrolizumab: 7,3 %, Docetaxel: 21,0 %). Weitere Gründe für ein

hohes Verzerrungspotenzial sind potenziell informative Zensierungen und die unterschiedlichen Behandlungs- und somit unterschiedlichen Beobachtungsdauern (siehe Tabelle 10).

Abweichend vom pU werden die Daten für den Endpunkt Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) als nicht verwertbar angesehen. Bereits zu Beginn der Studie KEYNOTE 010 lagen für 14,0 % der ITT-Population im Pembrolizumab-Arm und 30,9 % im Docetaxel-Arm keine Daten vor. Der Unterschied in den Anteilen der randomisierten Patienten, die gar nicht erst in der Analyse berücksichtigt wurden, ist somit größer als 15 Prozentpunkte.

Das Verzerrungspotenzial für alle UE-Endpunkte wird als hoch verzerrt eingeschätzt. Zusätzlich zu den vom pU genannten Gründen (potenziell informative Zensierungen, unterschiedliche Behandlungs- und Beobachtungszeiten) ist der Unterschied im Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten in den Behandlungsarmen größer als 5 Prozentpunkte (Pembrolizumab: 1,5 %; Docetaxel: 9,9 %).

2.6.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie KEYNOTE 010 war er definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-LC13): eingeschlossen

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden. Die Symptome umfassen Dyspnoe, Fatigue, Schlaflosigkeit, Schmerzen, Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala

von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [7]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-LC13 zur Erhebung spezifischer Symptomatik bei Patienten mit Lungenkrebs in der Studie angewendet [8]. Das Instrument bildet die Symptome Dyspnoe, Schmerz, Husten, Hämoptoe, Alopezie, Dysphagie, Mundschmerzen, und periphere Neuropathie ab. Der pU ordnet dieses Instrument der Morbidität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der krebspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 und sein Lungenkrebs-spezifisches Ergänzungsmodul EORTC QLQ-LC13 sind validiert [8-12].

Der pU präsentiert Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über eine Minimal important Difference (MID) von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium wird als adäquat erachtet.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Die Erhebung des Endpunkts Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer Skala von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Abweichend vom pU, der die VAS des EQ-5D der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet, wird die VAS in der vorliegenden Nutzenbewertung der Morbidität zugeordnet (als Endpunkt Gesundheitszustand).

Der pU präsentiert für die EQ-5D VAS Responderanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über die Responsekriterien 7 und 10 Punkte. Die vom pU gewählten Responsekriterien werden für die Auswertung des EQ-5D VAS zwar als adäquat erachtet [13], allerdings werden abweichend vom pU die Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand als nicht verwertbar angesehen. Bereits zu Beginn der Studie KEYNOTE 010 war der Unterschied in den Anteilen der randomisierten Patienten, die gar nicht erst in der Analyse berücksichtigt wurden, zwischen den Behandlungsgruppen größer als 15 Prozentpunkte. Der pU legt auch Analysen zur mittleren Veränderung von Studienbeginn bis zu Woche 12 vor, die aber aus demselben Grund nicht verwertbar sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): eingeschlossen

Wie bereits zum Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität: eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion).

Der pU präsentiert Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung definiert über eine MID von mindestens 10 Punkten auf der Skala gegenüber dem Ausgangswert. Das gewählte Responsekriterium wird als adäquat erachtet.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen

Der pU präsentiert für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen.

Spezifische UE

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten in den Studienarmen ist die Auswahl spezifischer UE auf der Basis von Häufigkeiten und Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen nicht geeignet. Daher werden vom pU vorlegte Analysen herangezogen. Der pU hat in Modul 4 A für alle SOC außer „Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen“, „Soziale Umstände“ und „Chirurgische und medizinische Eingriffe“ Zeit-bis-zum-Ereignis-Analysen vorgelegt. Diese liegen für UE, SUE und schwere UE (CTAE-Grad ≥ 3) vor. Für Abbruch wegen UE legt der pU solche Analysen nicht vor. Die Auswahl spezifischer UE für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit, der vom pU vorgelegten Zeit bis zum Ereignis-Analysen, statistisch signifikanter Gruppenunterschiede sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
- Erkrankungen des Nervensystems
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
- Untersuchungen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3)

Die Patientenrelevanz der oben genannten spezifischen UE wurde auf Basis der dokumentierten PT innerhalb der jeweiligen SOC oder auf Basis des Schweregrads bestimmt. Darüber hinaus wurden folgende spezifische UE in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen, die der pU nur ergänzend betrachtet:

- immunvermittelte UE
- immunvermittelte SUE
- immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Die Operationalisierung der immunvermittelten UE war in der Studie KEYNOTE 010 a priori geplant und wird als adäquat angesehen. Immunvermittelte UE waren definiert als UE unbekannter Ätiologie, die zeitlich mit der Therapie assoziiert und übereinstimmend mit einer immunologischen Reaktion sind. Immunologische, serologische und histologische Daten (Biopsie) sollten verwendet werden, um die Diagnose eines immunvermittelten Ereignisses zu stützen.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU legt für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität neben den oben genannten Responderanalysen auch Analysen zur mittleren Veränderung von Studienbeginn zu Woche 12 vor. Da für alle Endpunkte geeignete Responderanalysen vorliegen, werden diese Ergebnisse nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen und nicht weiter kommentiert.

Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechrate präsentiert der pU nur ergänzend, benennt sie als „Wirksamkeitsendpunkte“ und bezieht sie nicht in die Nutzenbewertung ein. Letzterem wird gefolgt.

Kaplan-Meier-Kurven liegen nur für die Endpunkte Gesamtüberleben, Mundschmerzen, periphere Neuropathie, Alopezie, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE und immunvermittelte UE vor (siehe Anhang A).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU definiert in seiner Bewertung a priori und post hoc definierte Subgruppenmerkmale. Nur für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen a priori definierte Subgruppenmerkmale vor. Von den a priori definierten Merkmalen werden Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (Männer, Frauen), Region (nicht Ostasien, Ostasien), Raucherstatus (Nieraucher, aktiv / früher), EGFR-Mutationsstatus (mutiert, Wildtyp), ALK-Translokationsstatus (mutiert, Wildtyp), PD-L1-Expression (schwach positiv [TPS: 1 bis < 50 %], stark positiv [TPS: ≥ 50 %]) berücksichtigt. Darüber hinaus wird das post hoc definierte Subgruppenmerkmal Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial) berücksichtigt. Zur Beschreibung der Krankheitsschwere werden zusätzlich zum pU die Merkmale Hirnmetastasen und Anzahl vorangegangener Therapien als relevant erachtet.

Die Subgruppenanalyse zum Merkmal PD-L1-Expression (stark positiv, schwach positiv) wurde vor Einschluss des ersten Patienten in die Studie festgelegt. Der Grenzwert von 50 % zur Diskriminierung von stark und schwach positiv wurde nach Einschluss von 441 Patienten per Protokoll Amendment eingeführt. Der Grenzwert wurde in der Studie KEYNOTE 001 [14] zu Diskriminierung von Patienten mit stark und schwach positiver PD-L1-Expression ermittelt. Das Vorgehen erscheint adäquat, sodass das Merkmal PD-L1-Expression als potenzieller Effektmodifikator in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

Verfügbarkeit von Subgruppenanalysen für relevante Endpunkte

Bis auf die Merkmale ALK-Translokationsstatus, Hirnmetastasen, Anzahl vorangegangener Therapien, Raucherstatus und Region liegen für alle Merkmale Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte (mit Ausnahme der spezifischen UE) vor.

Für das Merkmal ALK-Translokationsstatus legt der pU wegen der geringen Fallzahl mit ALK-Translokation (n = 4) keine Subgruppenanalysen vor. Für die Merkmale Hirnmetastasen und Anzahl vorangegangener Therapien liegen keine Subgruppenergebnisse vor, der pU äußert sich hierzu nicht. Für die Merkmale Raucherstatus und Region werden vom pU nur Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt. Hierzu fehlt eine Begründung des pU.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU benennt 2 Patientenpopulationen, die für die Bewertung relevant seien. Diesem Vorgehen wird gefolgt (siehe auch Abschnitt 2.6.2.1).

Der pU beschreibt, dass er eine Studie identifiziert hat, aus der Aussagen zum Zusatznutzen für Patienten, bei denen eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, abgeleitet werden können. Auch in die vorliegende Nutzenbewertung wurde diese Studie (KEYNOTE 010) eingeschlossen. Für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist, wurden keine Daten vorgelegt.

Der pU beschreibt, dass alle herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant seien. Dem wird gefolgt. Allerdings wird abweichend vom pU der Endpunkt Gesundheitszustand der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet und es werden spezifische UE in die Nutzenbewertung einbezogen (siehe auch Abschnitt 2.6.2.4.3).

Der pU bewertet die Aussagekraft der Studienergebnisse der Studienpopulation von KEYNOTE 010 für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie als hoch. Dieser Einschätzung wird nicht umfassend gefolgt. So liegt beispielsweise für mehrere Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung, die der pU selbst auch benennt, ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.6.2.4.2).

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Für die vom pU folgendermaßen benannte Population: „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist“ (Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung), leitet der pU auf Basis der Studie KEYNOTE 010 für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemo-

therapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel ab. Er begründet dies mit einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtmortalität, einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und einem Anhaltspunkt von unterschiedlichem Ausmaß („beträchtlich bis erheblich“) für unerwünschte Ereignisse.

In der vorliegenden Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU. Diese betreffen maßgeblich die Bewertung des Ausmaßes für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Für die vom pU folgendermaßen benannte Population: „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist“ (Fragestellung 2 der vorliegenden Bewertung), wurde keine Studie identifiziert. Der pU beschreibt, dass für diese Patienten keine Aussagen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens getroffen werden können. Dem pU wird gefolgt, dass keine Studie für die Population der 2. Fragestellung vorliegt. Allerdings ist auch in einer solchen Situation eine Aussage zum Zusatznutzen ableitbar.

Eine detaillierte Bewertung zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab für die 2 Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung ist den Abschnitten 2.3.3 und 2.4.3 zu entnehmen.

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pembrolizumab herangezogen.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.6.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels sind – laut Fachinformation – erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben [4].

Die GKV-Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA weiterhin in Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab

- angezeigt ist oder
- nicht angezeigt ist.

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Pembrolizumab bei guter Verträglichkeit eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirke.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnungen entnimmt der pU einem Bericht des Robert Koch-Instituts (RKI) [15] Angaben zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2009 bis 2011. Dem Bericht [15] ist zu entnehmen, dass 55 300 neu erkrankte Fälle für 2016 prognostiziert wurden. Weiterhin schätzt der pU unter der Annahme eines linearen Anstiegs 80 164 prävalente (5-Jahres-Prävalenz) Fälle im Jahr 2015 und 81 162 Fälle im Jahr 2016. Die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 stellt der pU als Untergrenze dar. Als Obergrenze wird die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016 angesehen.

Mit 4 weiteren Rechenschritten reduziert der pU diese Patientengruppe auf die Zielpopulation. Dabei berechnet der pU jeweils einen Anteilswert.

1) Lungenkrebspatienten mit NSCLC

Der pU ermittelt den Anteil der Patienten mit NSCLC aus 2 Registeranalysen: Zum einen aus den Angaben der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zusammen mit

dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister (KoQK) [16] und zum anderen aus den Angaben des Tumorregisters München (TRM) [17,18].

Anschließend errechnet er den Mittelwert (81,4 %).

2) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV nach UICC

Für die Ermittlung des Anteils der Patienten in Stadium IIIB / IV berechnet der pU aus den entsprechenden Angaben des Krebsregisters ADT/KoQk [16] und einer Kohortenstudie [19] wiederum den Mittelwert (55,6 %).

3) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV nach vorheriger Chemotherapie

Der pU definiert die Patienten, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen, als Patienten, die tatsächlich eine Zweitlinientherapie bekommen. Den Anteil dieser Patienten ermittelt der pU auf Basis der Daten einer deutschen Kohortenstudie [20], in welcher 93 % eine systemische Erstlinientherapie, davon 84 % eine platinhaltige Erstlinienchemotherapie, erhielten. Davon kommen gemäß seiner Definition 52 % für eine Zweitlinientherapie infrage.

4) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB / IV nach vorheriger Chemotherapie und PD-L1 exprimierenden Tumoren

Aus den KEYNOTE-Studien 001 und 010 (klinischen Studien des pU) [21] ergibt sich ein Anteil von 70 % beziehungsweise 66,4 % an Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren. Daraus bildet der pU einen Mittelwert von 68,2 %.

Unter Berücksichtigung eines Anteils von 86,5 % GKV-Versicherten ergeben sich laut pU 8795 bis 14 679 Patienten als GKV-Zielpopulation.

Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet sind, zieht der pU die Daten der nicht interventionellen, multizentrischen REASON-Studie in Deutschland heran [22]. Er operationalisiert die Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet sind als Patienten mit ECOG-PS von 0 bis 2. In der REASON-Studie wurden nur Patienten betrachtet, die für eine Erstlinientherapie vorgesehen waren. Es liegen auswertbare Daten von 3729 Patienten zum ECOG-PS vor. Demnach haben 89,1 % der Patienten einen ECOG-PS von 0 bis 2 und 10,9 % der Patienten einen ECOG-PS von 2 bis 4. Die Anzahl der Patienten mit ECOG-PS 2 wurde dabei zu gleichen Teilen auf die beiden Gruppen aufgeteilt. Daraus ergeben sich 7836 bis 13 079 Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet sind und 959 bis 1600 Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht geeignet sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Datenlage in Deutschland ist für diese Zielpopulation sehr unsicher. Die vom pU ermittelten Anteilswerte liegen aber im Vergleich zu anderen Dossiers mit der Indikation NSCLC überwiegend in einem plausiblen Bereich. Dies wird im Folgenden weiter ausgeführt:

Zur Ermittlung der Patienten mit Lungenkarzinom zieht der pU die 5-Jahres-Prävalenz für 2016 als Untergrenze und die Addition der 5-Jahres-Prävalenz für 2015 und der Inzidenz für 2016 als Obergrenze heran. Dies ist nachvollziehbar.

In der Herleitung des pU wird ausschließlich platinhaltige Erstlinienchemotherapie berücksichtigt. Die Fachinformation sieht diese Einschränkung jedoch nicht vor [4]. Außerdem sind die Anteile der Patienten, die mit der Erst- und Zweitlinientherapie behandelt sind, mit Unsicherheit behaftet, da die Stichprobe der zugrunde gelegten Quelle [20] eher klein ist (n = 416 Patienten). Des Weiteren gibt der pU an, dass 93 % eine systemische Erstlinientherapie erhielten. In der Quelle [20] wird allerdings berichtet, dass 405 von 416 Patienten – was einem Anteil von ca. 97 % entspricht – eine systemische Erstlinientherapie erhielten. Zur Einschränkung, dass Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben sollten, geht der pU nicht ein.

Zum Anteil der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren zitiert der pU die 2 von ihm durchgeführten internationalen klinischen Studien [21,23]. Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland fehlen. Darüber hinaus sind klinische Studien durch ihre spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien wenig dafür geeignet, epidemiologische Werte zu ermitteln.

Die Anteile der Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 beziehungsweise 2 bis 4 sind mit Unsicherheit behaftet, da sich die Stichprobe [22] auf Patienten bezieht, die für eine Erstlinientherapie vorgesehen waren. Somit ist es möglich, dass der Anteil der Patienten mit ECOG-PS 0 bis 2 eine Überschätzung darstellt. Dies wird vom pU diskutiert.

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eher eine Unterschätzung dar, auch wenn einige Anteilswerte mit großer Unsicherheit behaftet sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht von einem Anstieg der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz aus. Er leitet dies aus den Angaben des RKI und der vom statistischen Bundesamt berechneten Bevölkerungszahl ab [15,24,25].

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Nach Abgabe des Dossiers durch den pU hat der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen. Hierdurch enthält das Dossier Angaben, die nicht mehr bewertungsrelevant sind (Angaben zu den Kosten von Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib). Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab fehlen im Dossier.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und zum Behandlungsmodus entsprechen den Fachinformationen [3,4,26,27]. Bei Pembrolizumab, Docetaxel oder Pemetrexed geht der pU von einer Wiederholung der Therapie alle 3 Wochen aus. Nivolumab wird als Monotherapie alle 2 Wochen verabreicht. Die Behandlung mit BSC erfolgt patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Pembrolizumab, Docetaxel und Pemetrexed entsprechen den Fachinformationen [3,4,26,27].

Die Dosierung der parenteral zu verabreichenden Wirkstoffe richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF), welche der pU anhand der Dubois-Formel berechnet. Bei seinen Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße von Männern und Frauen aus dem Mikrozensus 2013 [28] zugrunde und stellt den Verbrauch geschlechtsspezifisch dar.

Daneben stellt der pU für Pembrolizumab den Verbrauch mit und ohne Verwurf dar. Berücksichtigt werden in der Dossierbewertung nur die Angaben zum Verbrauch mit Verwurf.

3.2.3 Kosten

Der pU bezieht den Preis von Pembrolizumab auf den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2016, die Angaben des pU zu den Kosten von Docetaxel und Pemetrexed geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2016 wieder. Der pU berücksichtigt jeweils sowohl den Apothekenrabatt als auch sämtliche Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt als zusätzliche GKV-Leistungen bei Pembrolizumab, Docetaxel und Pemetrexed korrekt die Kosten für die Infusionstherapie sowie die Kosten, die nach der Hilfstaxe anfallen. Darüber hinaus berücksichtigt der pU bei Pembrolizumab Kosten für die PD-L1-Testung. Die Kosten, die der pU bei der Behandlung mit Pemetrexed für die Prä- und Begleitmedikation mit Folsäure und Vitamin B12 ansetzt, liegen in einer plausiblen Größenordnung. Bei der Prä- und Begleitmedikation mit Dexamethason wurden die Kosten unterschätzt. Es kann bei den Berechnungen außerdem eine größere Packungsgröße zugrunde gelegt werden. Es können bei allen Therapien zusätzliche Ziffern gemäß dem EBM angesetzt werden, beispielsweise Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion, welche der pU nicht berücksichtigt [3,4,26,27].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten des pU enthalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben. Für Pembrolizumab gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 102 273,49 € bis 135 916,25 €, für Docetaxel in Höhe von 21 871,69 € bis 24 251,86 € und für Pemetrexed in Höhe von 68 234,88 € bis 80 064,16 € an. Diese Spannweite ergibt sich daraus, dass der pU die Jahrestherapiekosten getrennt nach Geschlecht berechnet.

Wenn man bei den Berechnungen nicht nach Geschlecht unterscheidet und Verwurf berücksichtigt ergeben sich als Arzneimittelkosten für Pembrolizumab 134 450,96 €, für Docetaxel 22 596,40 €, für Pemetrexed 70 628,54 € und für Nivolumab 106 465,32 €, jeweils zuzüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben. Die Kosten für eine Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt Pembrolizumab als eine neue Behandlungsoption, die unabhängig von der Histologie und dem Mutationsstatus angewendet werden kann. Deshalb geht der pU davon aus, dass ein Großteil der Patienten Pembrolizumab erhalten wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Bei der vom pU angegebenen Größe der GKV-Zielpopulation liegt in der Gesamtschau eher eine Unterschätzung vor, auch wenn einige Anteilswerte mit großer Unsicherheit behaftet sind. In der Herleitung des pU wird ausschließlich platinhaltige Erstlinienchemotherapie berücksichtigt. Unter anderem werden Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen, die vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben, nicht berücksichtigt.

Bei seinen Berechnungen legt der pU die durchschnittlichen Körpermaße von Männern und Frauen aus dem Mikrozensus 2013 zugrunde und stellt den Verbrauch geschlechtsspezifisch dar. Wenn man bei den Berechnungen nicht nach Geschlecht unterscheidet und Verwurf berücksichtigt liegen die Arzneimittelkosten von Pembrolizumab, Docetaxel und Pemetrexed innerhalb der vom pU angegebenen Spannen. Das Dossier enthält keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Nivolumab. Die Kosten für eine Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pembrolizumab ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet		Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie; Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab (Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
	Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^b	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein. c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. ALK: anaplastische Lymphomkinase; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie ^b , für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	7836–13 079	Bei der vom pU angegebenen Größe der GKV-Zielpopulation liegt in der Gesamtschau eher eine Unterschätzung vor, auch wenn einige Anteilswerte mit großer Unsicherheit behaftet sind. In der Herleitung des pU wird ausschließlich platinhaltige Erstlinienchemotherapie berücksichtigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben werden nicht berücksichtigt.
	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie ^b , für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^c	959–1600	

a: Angaben des pU
b: Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.
c: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Nach Abgabe des Dossiers durch den pU hat der G-BA eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschlossen. Hierdurch enthält das Dossier Angaben, die nicht mehr bewertungsrelevant sind (Angaben zu den Kosten von Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib). Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Nivolumab fehlen im Dossier.

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^{a,b}	Kommentar
Pembrolizumab	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie ^c , für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist	102 273,49– 135 916,25	Der pU berechnet den Verbrauch geschlechtsspezifisch. Wenn man bei den Berechnungen nicht nach Geschlecht unterscheidet und Verwurf berücksichtigt ergeben sich folgende Arzneimittelposten pro Jahr: Pembrolizumab 134 450,96 €, Docetaxel 22 596,40 €, Pemetrexed 70 628,54 € und Nivolumab 106 465,32 € (jeweils zuzüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten, die sich aus der Hilfstaxe ergeben).
Docetaxel		21 871,69– 24 251,86	
Pemetrexed		68 234,88– 80 064,16	
Nivolumab		keine Angabe	
BSC ^d	erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie ^c , für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist ^e	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten für eine Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angaben des pU b: Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelposten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten der Hilfstaxe. c: Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Pembrolizumab bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben. d: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. e: Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2 sein. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten, deren Tumoren kein PD-L1 exprimieren sind nicht erwiesen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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.

1.8.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- *Immunvermittelte Nebenwirkungen*
- *Infusionsbedingte Reaktionen*

die mit der Anwendung von KEYTRUDA® zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

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 und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- *Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal*
- *Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten*

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 1-18: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: • Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der	1Q 2017

Beschreibung	Fällig am
Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung verglichen wird. Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18-Okt-2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe).	3Q 2015
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1-negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenen PD-L1-Expressionsstatus (z.B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) und den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) gewonnen wurden: - Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen archivierten und neuen Gewebeproben (nur Studien zu Melanom) - Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung (nur Studien zu Melanom) - Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur - Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 - Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil - Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut) (nur Studien zu Melanom)	1Q 2017 2Q 2020
PAES: Post-authorisation Efficacy Study; BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RNA: Ribonukleinsäure	

1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Nachfolgend in Tabelle 1-19 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 1-19: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Immunvermittelte Kolitis	Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Hepatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Nephritis	Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Endokrinopathien - Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) - Schilddrüsen-erkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) - Typ-I-Diabetes mellitus	Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien [Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz); Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ I-Diabetes mellitus] als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen - Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen,	Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom), die mit der	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Guillain-Barré-Syndrom	Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Keine
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	beschrieben.	
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
	Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben	

1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.

Tabelle 1-20: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung ^a
	Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt- mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
	Grad ≥ 3 mit > 5 -facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3 -facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben. ULN: Über dem oberen Normwert; mg: Milligramm; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase		

Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® abklingt
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

Art der Anwendung

KEYTRUDA® muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. .

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Nephritis

Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen, HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung).

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar.“

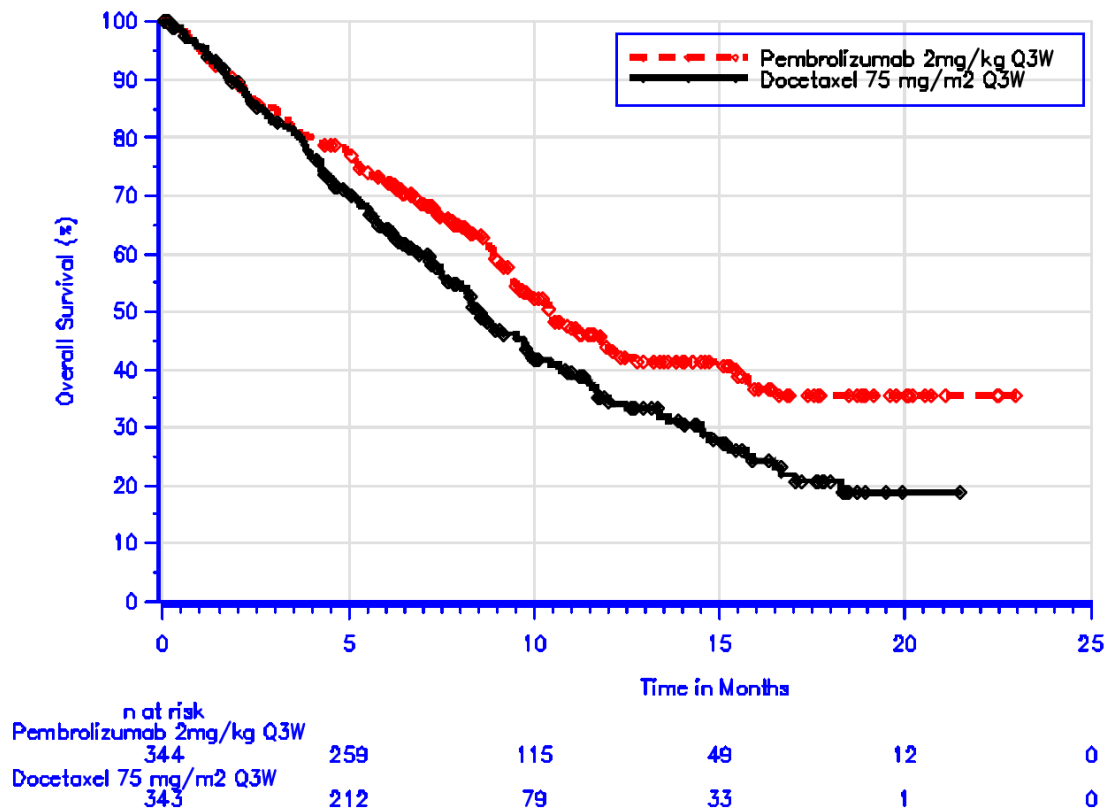
5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 24.08.2016 [Zugriff: 31.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf.
3. Accord. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Docetaxel Accord (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Januar 2016 [online]. 01.2016 [Zugriff: 14.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf.
4. MSD. Keytruda 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2016 [Zugriff: 10.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Afatinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-17 [online]. 13.08.2015 [Zugriff: 20.08.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 318). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-17_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
7. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
8. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S, Kaasa S, Sullivan M. The EORTC QLQ-LC13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials: EORTC Study Group on Quality of Life. Eur J Cancer 1994; 30A(5): 635-642.
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
10. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer 2011; 11: 353.
11. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16(1): 139-144.

12. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
13. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
14. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(21): 2018-2028.
15. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=061D7B6A0986DFF1D49C588A9F80631F.2_cid363?_blob=publicationFile.
16. Merk J, Reinecke A, Schicke B. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. In: 31. Deutscher Krebskongress; 19.-22.02.2014; Berlin, Deutschland. [Zugriff: 21.06.2016]. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf.
17. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 13.04.2016 [Zugriff: 22.06.2016]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
18. Tumorregister München. ICD-10 C33, C34: nicht-kleinzell. BC; Inzidenz und Mortalität [online]. 13.04.2016 [Zugriff: 22.06.2016]. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
19. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Grüning W et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3: e002560.
20. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010; 68: 273-277.
21. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-1550.

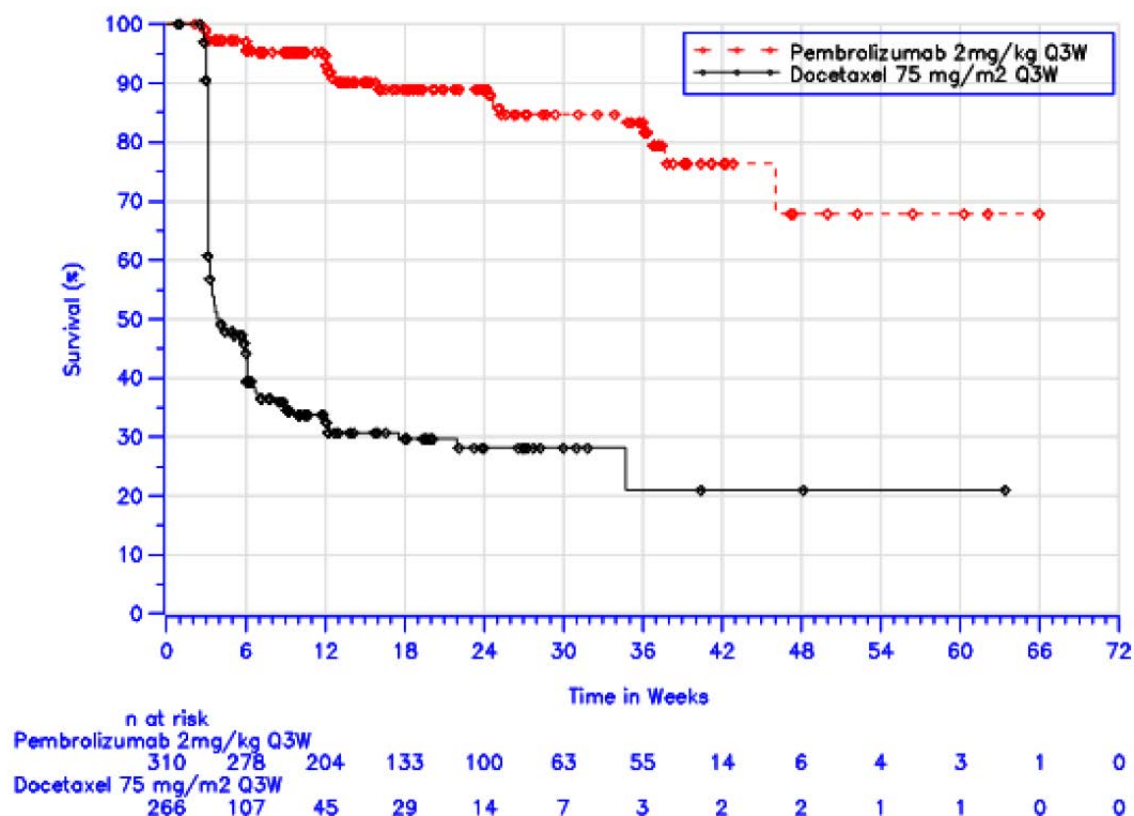
22. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WEE, Fischer JR, Graf von der Schulenburg JM, Mezger J et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(8): 1254-1261.
23. Ribas A, Hamid O, Daud A, Hodi FS, Wolchok JD, Kefford R et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; 315(15): 1600-1609.
24. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile.
25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015 [Zugriff: 21.06.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
26. Eli Lilly Nederland. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Alimta (Pemetrexed) 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2016 [online]. 02.2016 [Zugriff: 14.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf.
27. Bristol-Myers Squibb. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Opdivo (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: April 2016 [online]. 07.2015 [Zugriff: 14.06.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Ergebnisse des Mikrozensus 2013 [online]. [Zugriff: 21.06.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie KEYNOTE 010 (sofern verfügbar)



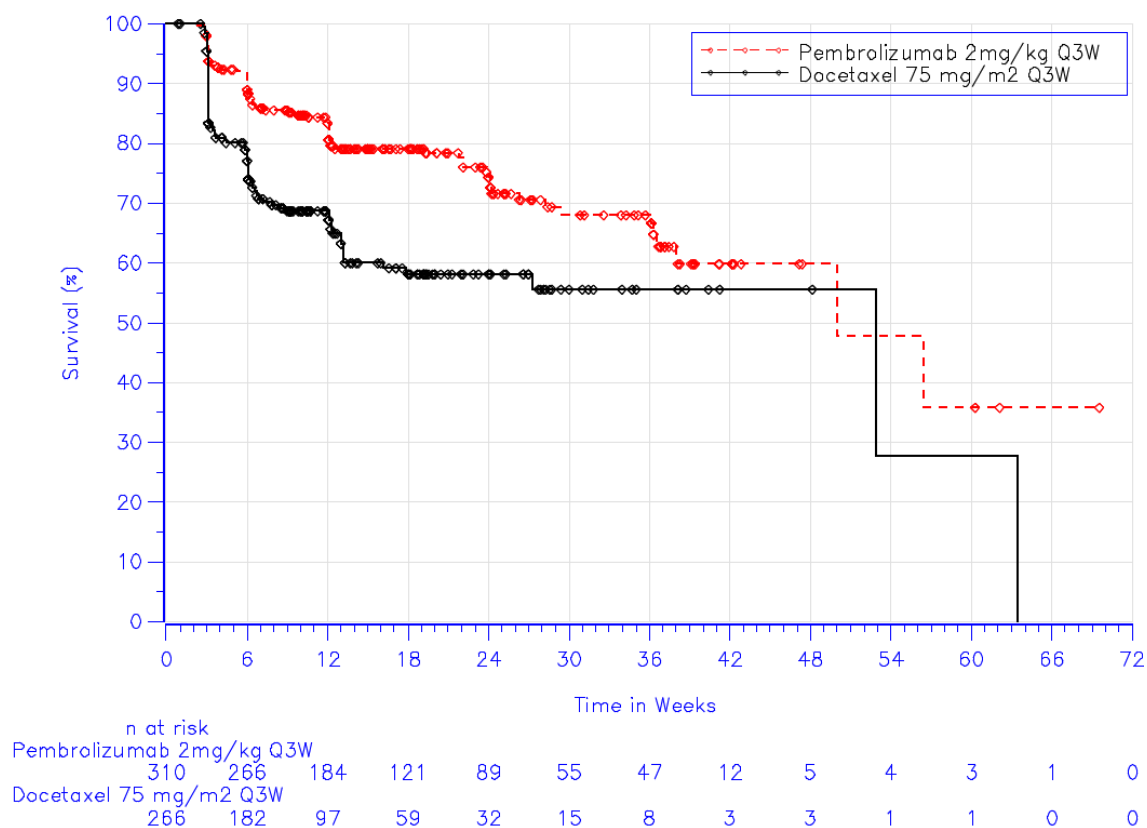
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



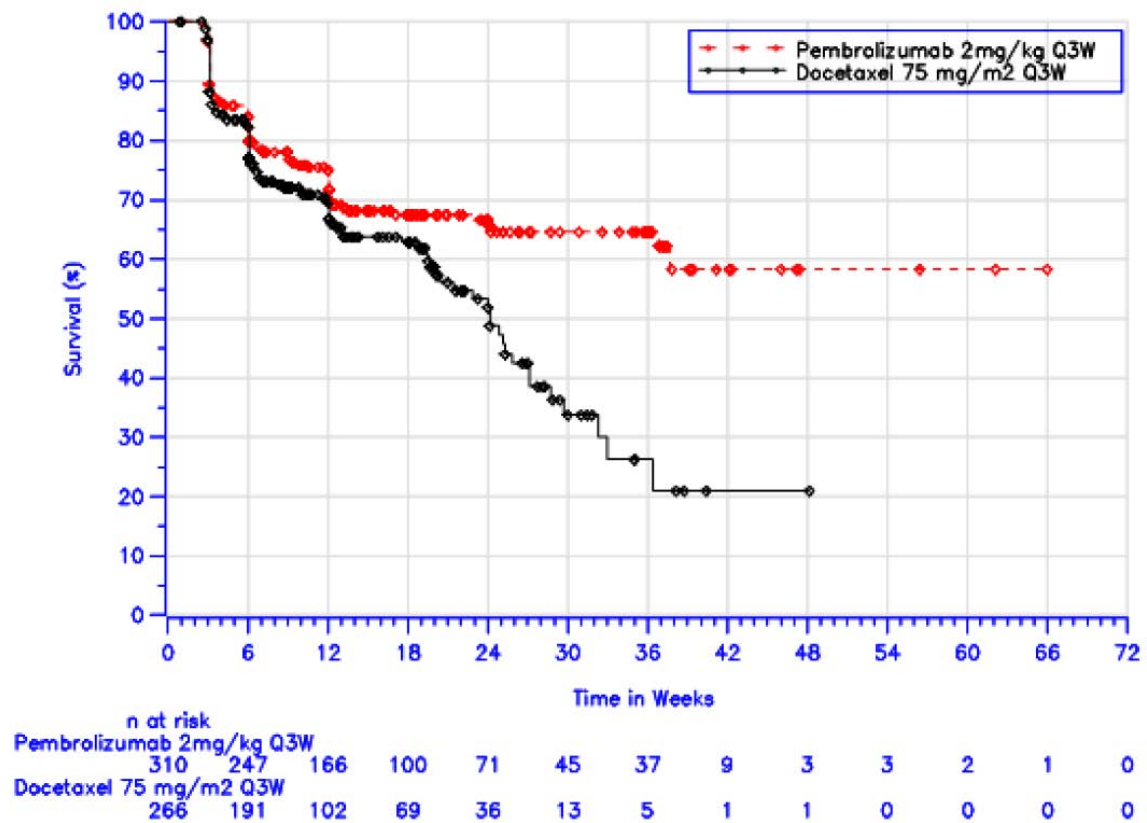
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: Alopecie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



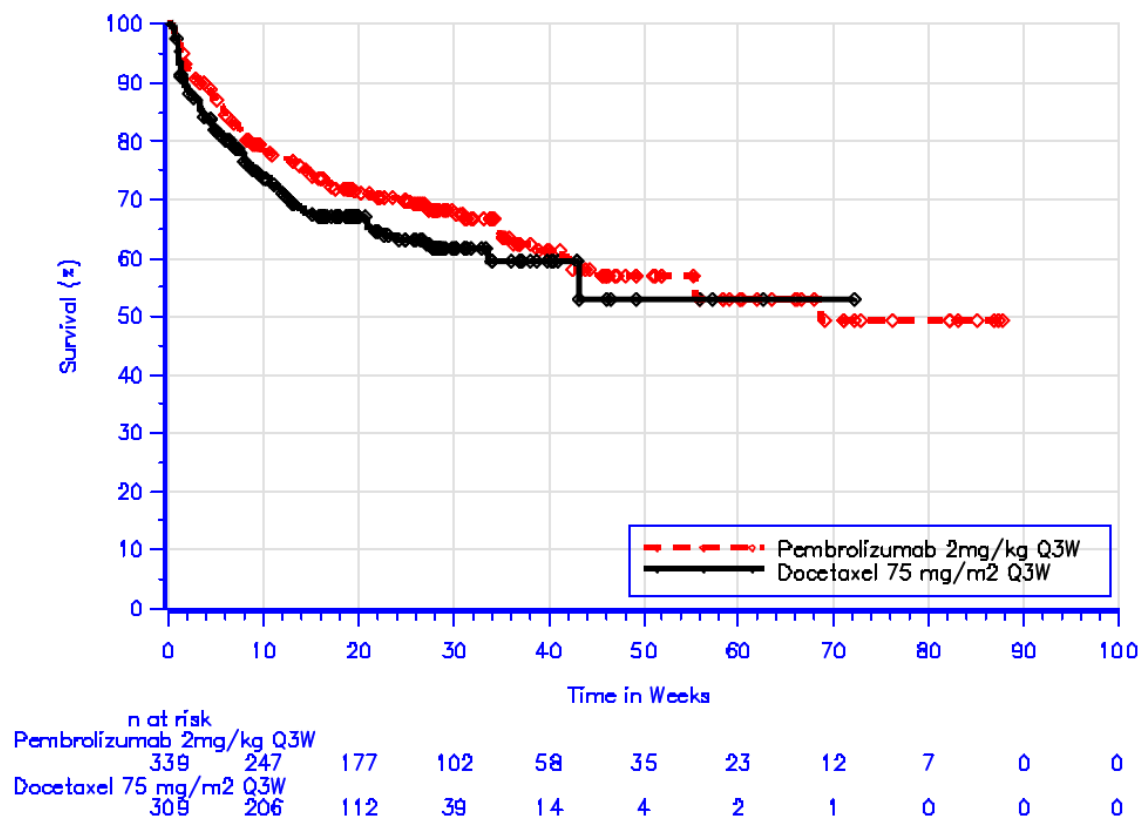
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: Mundschmerzen (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



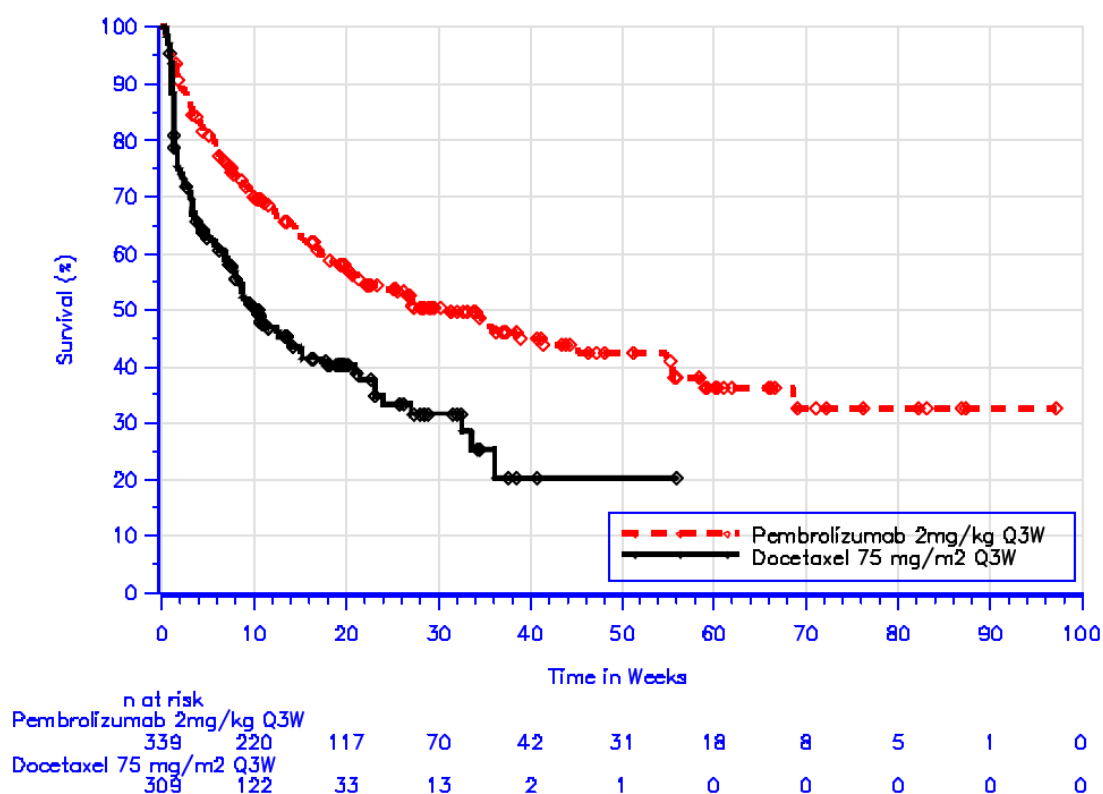
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Verschlechterung: periphere Neuropathie (EORTC QLQ-LC13) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



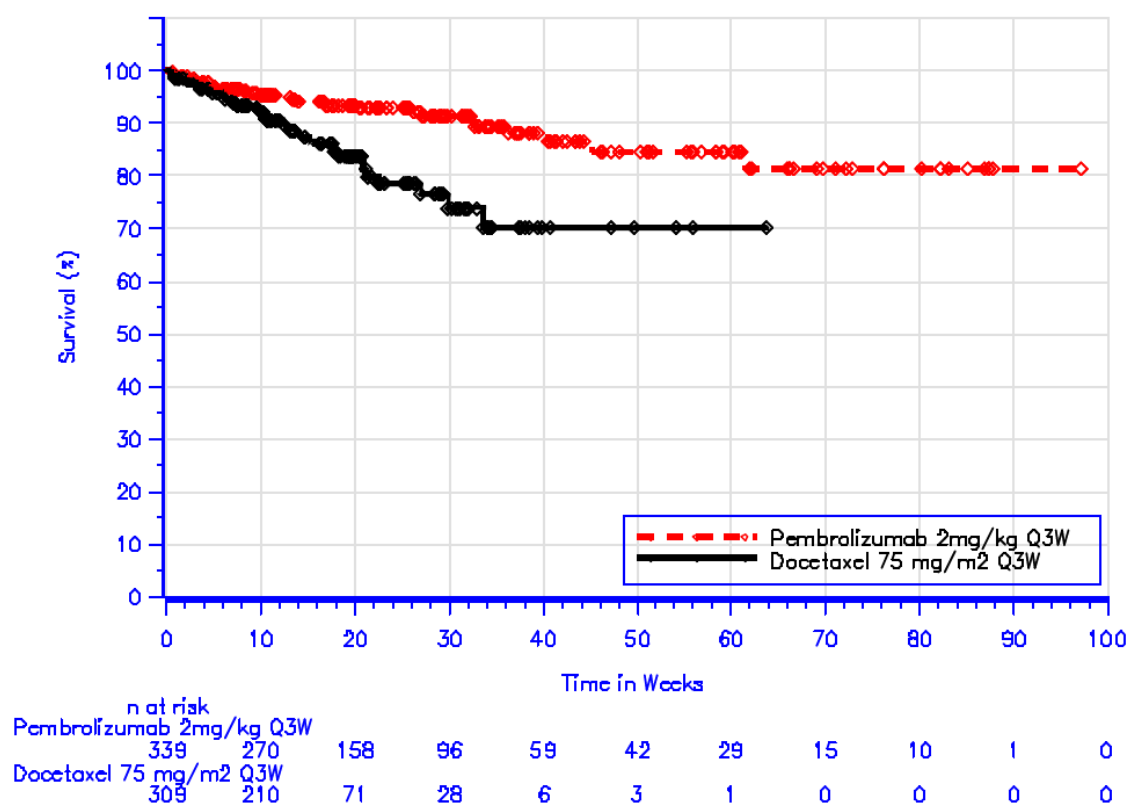
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für SUE – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



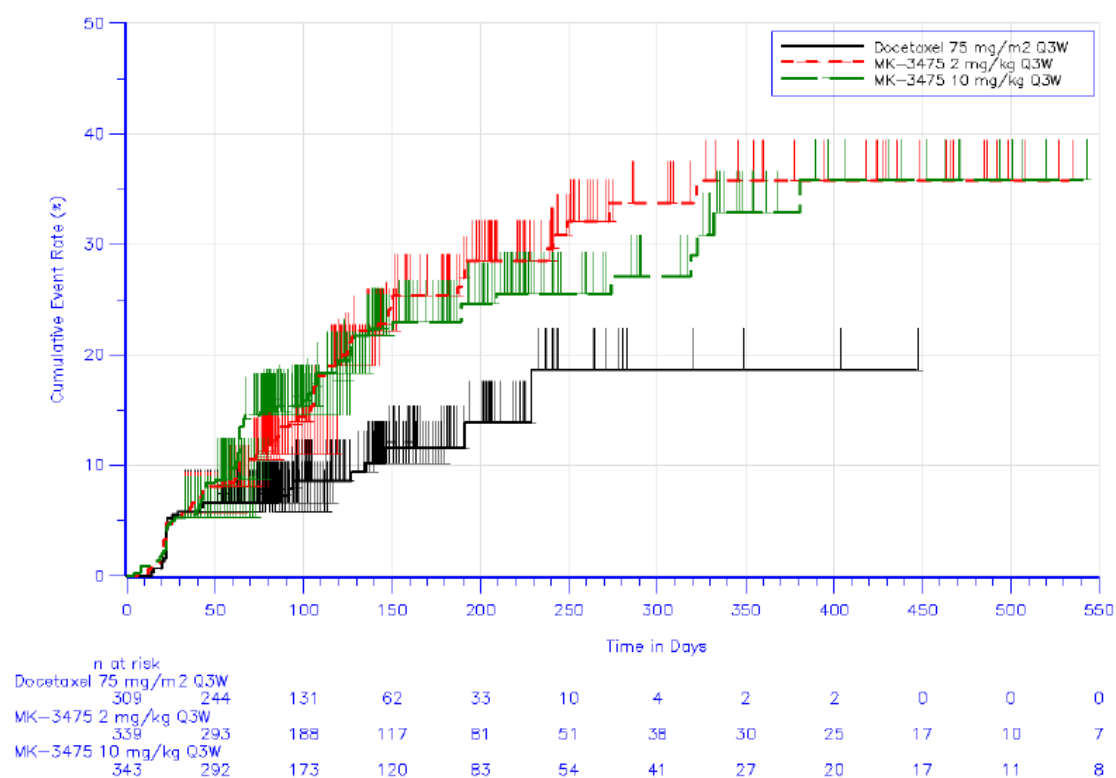
Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel



Database Cutoff Date: 30SEP2015

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Abbruch wegen UE – RCT, direkter Vergleich:
Pembrolizumab vs. Docetaxel



Database Cutoff Date: 30SEP2015
Data Source: [16.4]

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für immunvermittelte UE – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
KEYNOTE 010		
Gesamtrate UE	331 (97,6)	297 (96,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	190 (56,0)	188 (60,8)
Uebelkeit	74 (21,8)	57 (18,4)
Obstipation	55 (16,2)	38 (12,3)
Diarrhoe	53 (15,6)	80 (25,9)
Erbrechen	45 (13,3)	32 (10,4)
Stomatitis	19 (5,6)	46 (14,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	184 (54,3)	208 (67,3)
Ermuedung	91 (26,8)	99 (32,0)
Fieber	41 (12,1)	44 (14,2)
Asthenie	38 (11,2)	47 (15,2)
Oedem peripher	30 (8,8)	33 (10,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	184 (54,3)	144 (46,6)
Dyspnoe	84 (24,8)	62 (20,1)
Husten	72 (21,2)	42 (13,6)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	147 (43,4)	112 (36,2)
Appetit vermindert	96 (28,3)	72 (23,3)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	137 (40,4)	112 (36,2)
Arthralgie	40 (11,8)	28 (9,1)
Rueckenschmerzen	36 (10,6)	24 (7,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	34 (10,0)	10 (3,2)
Myalgie	20 (5,9)	34 (11,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	123 (36,3)	106 (34,3)
Erkrankungen des Nervensystems	105 (31,0)	120 (38,8)
Kopfschmerz	36 (10,6)	19 (6,1)
periphere Neuropathie	6 (1,8)	36 (11,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	104 (30,7)	148 (47,9)
Ausschlag	41 (12,1)	22 (7,1)
Alopezie	5 (1,5)	105 (34,0)
Untersuchungen	100 (29,5)	64 (20,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
SOC^a		
PT^a		
KEYNOTE 010		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (15,6)	114 (36,9)
Anaemie	35 (10,3)	60 (19,4)
Neutropenie	1 (0,3)	50 (16,2)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (15,0)	36 (11,7)
Gefaesserkrankungen	45 (13,3)	41 (13,3)
Endokrine Erkrankungen	39 (11,5)	6 (1,9)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
KEYNOTE 010		
Gesamtrate schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	158 (46,6)	173 (56,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	41 (12,1)	22 (7,1)
Dyspnoe	13 (3,8)	8 (2,6)
Lungenembolie	10 (2,9)	5 (1,6)
Pneumonitis	7 (2,1)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (9,7)	35 (11,3)
Ermüdung	12 (3,5)	17 (5,5)
Asthenie	4 (1,2)	8 (2,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (9,1)	42 (13,6)
Pneumonie	14 (4,1)	17 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (7,1)	18 (5,8)
Appetit vermindert	6 (1,8)	8 (2,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (6,2)	24 (7,8)
Diarrhoe	3 (0,9)	8 (2,6)
Gefäßerkrankungen	15 (4,4)	8 (2,6)
Untersuchungen	14 (4,1)	28 (9,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0)	20 (6,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	0 (0)	10 (3,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (3,8)	64 (20,7)
Anaemie	10 (2,9)	7 (2,3)
febrile Neutropenie	1 (0,3)	17 (5,5)
Neutropenie	0 (0)	42 (13,6)
Leukopenie	0 (0)	8 (2,6)
Skelermuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13 (3,8)	5 (1,6)
Herzerkrankungen	12 (3,5)	7 (2,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (2,7)	10 (3,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	8 (2,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2,1)	1 (0,3)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
KEYNOTE 010		
Gesamtrate SUE	115 (33,9)	107 (34,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (9,7)	24 (7,8)
Lungenembolie	8 (2,4)	5 (1,6)
Pneumonitis	8 (2,4)	2 (0,6)
Dyspnoe	6 (1,8)	6 (1,9)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	6 (1,8)	1 (0,3)
Pleuraerguss	4 (1,2)	3 (1,0)
Pneumothorax	0 (0)	3 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (8,6)	38 (12,3)
Pneumonie	15 (4,4)	16 (5,2)
Atemwegsinfektion	3 (0,9)	3 (1,0)
Lungeninfektion	2 (0,6)	3 (1,0)
Bronchitis	1 (0,3)	3 (1,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0)	3 (1,0)
Herzerkrankungen	14 (4,1)	8 (2,6)
Perikarderguss	4 (1,2)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (4,1)	10 (3,2)
Fieber	2 (0,6)	4 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3,2)	13 (4,2)
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (2,9)	4 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,4)	4 (1,3)
Gefäßerkrankungen	6 (1,8)	5 (1,6)
Untersuchungen	6 (1,8)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (1,5)	19 (6,1)
febrile Neutropenie	1 (0,3)	11 (3,6)
Neutropenie	0 (0)	5 (1,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,5)	8 (2,6)
Dehydratation	1 (0,3)	4 (1,3)
Appetit vermindert	1 (0,3)	3 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,5)	6 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,2)	3 (1,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
SOC^a		
PT^a		
KEYNOTE 010		
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,2)	2 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (1,2)	2 (0,6)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Docetaxel

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 339	Docetaxel N = 309
KEYNOTE 010		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	28 (8,3)	42 (13,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (2,9)	8 (2,6)
Pneumonitis	6 (1,8)	3 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (1,2)	6 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,6)	6 (1,9)
Asthenie	0 (0)	3 (1,0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,6)	3 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,3)	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	4 (1,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	0 (0)	3 (1,0)
a: MedDRA Version 17.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 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 der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ 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 einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Potenberg, Jochem	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten 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 Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?