

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	06.06.2017
Stellungnahme zu	Pembrolizumab (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom), Nr. 509, A17-06, Version 1.0, Stand: 10.05.2017
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
<p>Einleitung</p> <p>Bronchialkarzinome waren 2013 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland (1). Sie waren 2015 für 45.224 Todesfälle verantwortlich und somit vierthäufigste Krebstodesursache (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgen damit den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter (1). Bronchialkarzinome haben eine ungünstige Prognose mit einer durchschnittlichen relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 20,8 % bei Frauen und 16,1 % bei Männern (1).</p> <p>Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit ca. 80 % häufigster histologischer Subtyp, mehr als 65 % dieser Patienten haben bereits bei Diagnose eine lokal fortgeschrittene oder bereits metastasierte Erkrankung (4).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand gilt bislang eine platinbasierte Chemotherapie als medikamentöse Behandlung der ersten Wahl. Als Zweitlinientherapie stehen je nach Histologie und genetischen Veränderungen in den Tumorzellen sowie abhängig von Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand und Begleiterkrankungen weitere Wirkstoffe zur Verfügung (z. B. Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Ceritinib, Trametinib, Dabrafenib, Nivolumab) (5-7).</p> <p>Bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen richtet sich</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
<p>die Auswahl der Therapie nach den (molekular)-genetischen Alterationen (Epidermal-Growth-Factor-Receptor(EGFR)-Mutation, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-Mutation, oder die Protoonkogene Tyrosin-Proteinkinase ROS (ROS1)) und der Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression auf den Tumorzellen. Zur Verfügung stehen u. a. die ALK-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, die EGFR-TKI Afatinib, Erlotinib, Gefitinib sowie die Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (5).</p> <p>Der humanisierte monoklonale (IgG4/Kappa-Isotyp) Antikörper Pembrolizumab hemmt durch die Bindung am Programmed-Death-1-Rezeptor (PD-1) die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit eine überschießende Immunreaktionen zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor fungiert als negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, da die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er wird auf CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen nachgewiesen. Viele Karzinome zeigen eine hohe PD-L1-Expression (z. B. Melanome, NSCLC, Urothelkarzinome) (8). Bei diesen Tumoren aktivieren tumorinfiltrierende Lymphozyten den PD-1-Signalweg. Dadurch wird eine sekundäre T-Zell-Anergie mit reduzierter Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen induziert. Auf diese Weise kann unter Umständen eine zelluläre, gegen den Tumor gerichtete Immunantwort gehemmt werden (9). Pembrolizumab hemmt diesen negativen Regulationsweg und kann damit die immunologischen Voraussetzungen schaffen, bei manchen Patienten eine möglicherweise wirksame T-Zell-Reaktion als Antwort auf die Präsentation von Tumorantigenen zu induzieren (10).</p> <p>Pembrolizumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zugelassen:</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	
<ul style="list-style-type: none">• zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms• zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen• zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie (10). <p>In der vorliegenden Stellungnahme soll der Nutzen von Pembrolizumab in der Indikation <u>Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %)</u> beurteilt werden. Die Tumore sollen keine aktivierenden Mutationen des EGFR oder der ALK aufweisen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3–4, S. 11	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>In diesem Verfahren der frühen Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Pembrolizumab bewertet werden, und zwar im Vergleich zur ZVT als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten. Die Tumore der Patienten sollen PD-L1 mit einem TPS von $\geq 50\%$ exprimieren. Zudem sollten die Tumore keine aktivierenden Mutationen von EGFR oder ALK aufweisen.</p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 794 1160 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 794 582 837">Indikation</th> <th data-bbox="582 794 1160 837">ZVT^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 837 582 1396"> Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen^b </td> <td data-bbox="582 837 1160 1396"> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	ZVT ^a	Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 	
Indikation	ZVT ^a					
Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) ohne aktivierende EGFR- oder ALK-Mutationen bei Erwachsenen ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2: <ul style="list-style-type: none"> - Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie) <i>oder</i> - Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2: <ul style="list-style-type: none"> - alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin 					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), Union Internationale Contre le Cancer (UICC)), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, 7, 12, 18</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE-024 in die Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie der Phase III (11).</p> <p>Insgesamt wurden 305 Patienten auf die Studienarme randomisiert, 154 Patienten in den Pembrolizumab-Arm und 151 Patienten in den Vergleichsarm (platinbasierte Kombinationschemotherapie). Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten alle drei Wochen für maximal 35 Zyklen 200 mg Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Patienten im Vergleichsarm erhielten alle drei Wochen für 4–6 Zyklen eine von fünf möglichen verschiedenen platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed, oder Carboplatin kombiniert mit Gemcitabin oder Pemetrexed oder nab-Paclitaxel).</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamt-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten behandelt. Grundsätzlich erfolgte die Behandlung nur bis zur maximalen Anzahl (35) der erlaubten Zyklen. Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patienten in beiden Behandlungsarmen mit beliebigen Folgetherapien behandelt werden. Es gab keine Einschränkung bezüglich der Folgetherapie. Ein Wechsel von der Vergleichs- in die Interventionsgruppe war bei Krankheitsprogression und Erfüllung der Einschlusskriterien nicht regelhaft vorgesehen, aber erlaubt.</p> <p>Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen der krankheitsspezifischen Instrumente European Organisation 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.</p> <p>Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 19–22	<p><u>Kritik an der Studie</u></p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht mit Ausnahme der Gesamtmortalität ein erhebliches Verzerrungspotenzial für die hier angesprochenen Endpunkte (12).</p> <p>Es wurden nur Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) 0 oder 1 in die Studie aufgenommen. Auf Patienten mit einem ECOG-PS > 1 sind diese Ergebnisse deshalb nicht übertragbar.</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde entwickelt zur Erfassung von Symptomen (bspw. Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und Schmerz), die mit einem NSCLC assoziiert sein können, und zur Erfassung von Nebenwirkungen konventioneller Chemo- und Radiotherapie (bspw. Haarverlust, Polyneuropathie, Mundschmerzen, Dysphagie) (13). Hierdurch werden bekannte Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie erfasst, wobei es sich jedoch um UE handelt, welche im Endpunkt Sicherheit bereits abgedeckt werden.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) erfolgte mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE. Diese Operationalisierung wurde vom IQWiG übernommen. Aufgrund des Wirkmechanismus von Pembrolizumab sind viele UE auch spät zu erwarten (z. B. immunvermittelte UE können sowohl früh unter noch laufender Therapie als auch lange nach deren Ende auftreten) (8). Diese erst spät auftretenden UE sind wegen einer Nachbeobachtung für schwerwiegende UE (SUE) und immunvermittelte UE nur bis 90</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 5</p>	<p>Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation möglicherweise bei der kurzen Nachbeobachtungszeit nicht ausreichend erfasst.</p> <p>Zudem waren die Behandlungszeiten in den beiden Armen mit – im Median – 7,0 Monaten für Pembrolizumab und 3,5 Monaten für die platinbasierte Chemotherapie deutlich unterschiedlich. Die UE-Ereignisse wurden (je nach Kategorie) für 30 bzw. 90 Tage nach der letzten Dosis und somit für unterschiedlich lange Zeiten in den Behandlungsgruppen erfasst.</p> <p>Aus diesen Gründen geben die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten kein vollständiges Bild der Verträglichkeit und Sicherheit von Pembrolizumab. Eine bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab kann aus diesen Daten nur mit eingeschränkter Aussagekraft abgeleitet werden.</p> <p>Im Vergleichsarm erhielten 68 % der Patienten (n = 103) eine carboplatinbasierte Chemotherapie. Das Verfahren, wie zwischen der Gabe von Cisplatin und Carboplatin im Vergleichsarm entschieden wurde, wird durch das IQWiG kritisiert: „Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist die Verordnungsfähigkeit für Carboplatin auf Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) eingeschränkt. Patienten, die für zugelassene Behandlungen infrage kommen, sollten nicht mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie behandelt werden. Die Behandlung mit carboplatinbasierten Chemotherapien in der Studie KEYNOTE 024 war nicht explizit nach diesen Kriterien eingeschränkt.“</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 6	<p>Die AkdÄ stimmt dieser Kritik grundsätzlich zu: In einer älteren Metaanalyse zum Vergleich von Cisplatin versus Carboplatin bei fortgeschrittenem NSCLC bestand für Cisplatin eine höhere objektive Remissionsrate, und ein – allerdings nicht signifikanter –Trend zu längerem Gesamtüberleben (OS) bei höherem emetischem Potenzial und höherer Nephrotoxizität (14). Der nicht signifikante Trend im OS war jedoch quantitativ gering (HR 1,07) und die Bevorzugung von Carboplatin bei vielen Patienten mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko entspricht auch europäischer Versorgungsrealität.</p> <p>Das IQWiG hält das Verfahren des pU, aus der Gesamtpopulation der Studie die Teilpopulation zu selektieren, in der die platinbasierten Chemotherapien konform mit der Arzneimittelrichtlinie angewandt wurden, für prinzipiell geeignet, jedoch mit Unsicherheiten belastet:</p> <p>„Der pU adressiert die Frage, ob die Behandlung der Patienten mit Carboplatin in der Studie KEYNOTE 024 den Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie entsprach, indem er die Ergebnisse einer retrospektiven Befragung zur Begründung der Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie präsentiert. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (109 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 107 Patienten im Vergleichsarm) enthält die folgenden Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer cisplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und deshalb mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten • Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten. <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten der Teilpopulation, welche mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt wurden, die Kriterien der Arzneimittel-Richtlinie für den Off-Label-Use von Carboplatin im vorliegenden Indikationsgebiet erfüllen (15). Es verbleibt aber eine Unsicherheit, ob die relevante Teilpopulation vollständig die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA erfüllt, da keine weiteren Details zur Durchführung der Befragung im Dossier vorliegen.“</p> <p>Aus klinischer Sicht besteht unter diesen Umständen deshalb keine Notwendigkeit Subgruppen aufgrund der verabreichten Platin-derivate zu betrachten. Es wird folglich die Gesamtpopulation gewertet.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 28–33 Dossier pU, Modul 4A S. 82 ff.	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu, betrachtet aber jeweils die Gesamtpopulation.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtüberleben</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab gegenüber einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie (CC).</p> <p>Medianes Überleben in Monaten (Intention-to-Treat-Analyse):</p> <p>Pembrolizumab: nicht erreicht (n. e.) vs. CC: n. e. (Hazard Ratio (HR) 0,6; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,41–0,89; p = 0,01).</p> <p>Für das Merkmal Geschlecht liegt für diesen Endpunkt ein Hinweis (p = 0,089) auf eine Effektmodifikation vor. In den Subgruppen zeigt sich für Männer ein Vorteil für das Gesamtüberleben, für Frauen nicht. Dies wurde in anderen Studien mit Pembrolizumab nicht beobachtet, weshalb ein auf einem Zufall beruhendes Ergebnis nicht ausgeschlossen werden kann. Dieser Effekt wurde demnach nicht in die Bewertung eingeschlossen.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Symptomatik</u> (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13)</p> <p>Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab gegenüber CC bei</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erschöpfung (HR 0,71; 95 % CI 0,51–0,97; p = 0,033) • Übelkeit und Erbrechen (HR 0,39; 95 % CI 0,25–0,59; p < 0,001) • Dyspnoe (HR 0,63; 95 % CI 0,42–0,96; p = 0,031) • Appetitverlust (HR 0,56; 95 % CI 0,37–0,83; p = 0,005) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Verstopfung (HR 0,49; 95 % CI 0,33–0,73; p < 0,001) • Mundschmerzen (HR 0,33; 95 % CI 0,20–0,54; p < 0,001) • Dysphagie (HR 0,44; 95 % CI 0,26–0,74; p = 0,002) • periphere Neuropathie (HR 0,49; 95 % CI 0,33–0,73; p < 0,001) • Alopezie (HR 0,09; 95 % CI 0,05–0,17; p < 0,001). <p>Es handelt sich hierbei weitgehend um typische UE der Chemotherapie.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u> (VAS EQ-5D)</p> <p>Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte (HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,89; p = 0,008) als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte (HR 0,69; 95 % CI 0,49–0,96; p = 0,030) ein statistisch signifikanter Vorteil für Pembrolizumab gegenüber CC.</p> <p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</u> (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab gegenüber CC in den Funktionsskalen</p> <ul style="list-style-type: none"> • globaler Gesundheitsstatus/LQ (HR 0,65; 95 % CI 0,45–0,93; p = 0,017) • körperliche Funktion (HR 0,57; 95 % CI 0,41–0,81; p = 0,001) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Rollenfunktion (HR 0,62; 95 % CI 0,44–0,88; p = 0,007) • soziale Funktion (HR 0,49; 95 % CI 0,34–0,70; p < 0,001). <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie:</p> <p>Zeit bis zum ersten Eintreten in Wochen:</p> <p>Pembrolizumab: 27,1 vs. CC: 5,9 (HR 0,49; 95 % CI 0,36;–0,66, p < 0,001).</p> <p>Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein Effekt <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab.</p> <p>Die Häufigkeit der immunvermittelten UE insgesamt war (erwartungsgemäß) mit 29,2 % unter Pembrolizumab signifikant höher im Vergleich zu 4,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 6,91; 95 % CI 3,10–15,38; p < 0,001).</p> <p>Die Häufigkeit der immunvermittelten SUE war mit 11 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 18,59; 95 % CI 2,47–139,80; p = 0,005).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Häufigkeit der schweren immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) war mit 9,7 % signifikant höher unter Pembrolizumab im Vergleich zu 0,7 % unter einer platinbasierten Kombinationschemotherapie im CC-Arm (HR 15,41; 95 % CI 2,04–116,70; p = 0,008).</p> <p>Die medianen Überlebenszeiten bis zum ersten Auftreten immunvermittelter UE, SUE, schwerer UE (CTCAE-Grad ≥ 3) waren in beiden Gruppen zum Datenschnitt nicht erreicht.</p> <p>Für spezifische UE zeigen sich für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Untersuchungen sowie Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Effekte (auch bei SUE) <i>zugunsten</i> von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Für Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes und endokrine Erkrankungen sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SUE) zeigen sich jeweils Effekte <i>zuungunsten</i> von Pembrolizumab im Vergleich zu einer cisplatin- oder carboplatinbasierten Chemotherapie.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Für die Patienten im Pembrolizumab-Arm findet sich – trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit – ein signifikanter und klinisch relevanter Überlebensvorteil.</p> <p>Weiterhin zeigt sich ein Vorteil für die Patienten im Pembrolizumab-Arm in den Bereichen Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL. Aufgrund des offenen Studiendesigns besteht hierfür</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aber ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Bezüglich der UE bestehen sowohl positive als auch negative Effekte – insbesondere bei der Häufigkeit der immunvermittelten UE. Jedoch müssen auch diese Ergebnisse aufgrund der gewählten Operationalisierung mit Vorsicht interpretiert werden.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse kann deshalb ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab in der vorliegenden Indikation angenommen werden.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie als Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC bei erwachsenen Patienten mit Tumoren, die PD-L1 mit einem TPS von $\geq 50\%$ exprimieren und keine aktivierenden EGFR- oder ALK-Mutationen aufweisen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Berlin, Stand: November 2016.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund): Sterbefälle: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Bonn, Stand: 17. Mai 2017.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 17. Mai 2017). Berlin, Stand: November 2015.
4. Reck M, Heigener DF, Mok T et al.: Management of non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013; 382: 709-719.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Berlin, Stand: November 2016.
6. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W et al.: NCCN Guidelines insights: non-small cell lung cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 255-264.
7. Reck M, Popat S, Reinmuth N et al.: Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii27-iii39.
8. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L et al.: Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer* 2016; 60: 210-225.
9. Sundar R, Soong R, Cho BC et al.: Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 85: 101-109.
10. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2017.
11. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-1833.
12. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
13. Bergman B, Aaronson NK, Ahmedzai S et al.: 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: 635-642.

14. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al.: Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 847-857.
15. <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/BereitsZugelAM/offLabel/Historie/Onkologie/sachstand-aa.html>. Letzter Zugriff: 29. Mai 2017.