

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

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 06.12.2016   |
| Stellungnahme zu  | Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom),<br>Nr. 459, A16-55, Version 1.0, Stand: 10. November 2016        |
| Stellungnahme von | <i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a></i> |

*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   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><b>Einleitung</b></p> <p>Das Lungenkarzinom war 2012 bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste maligne Erkrankung in Deutschland sowie die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen (1). Lungenkarzinome waren 2014 insgesamt für 45.049 Todesfälle verantwortlich (dritthäufigste Krebstodesursache) (2). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten nahmen in den letzten Jahren bei Männern ab, bei Frauen zu. Sie folgten den veränderten Rauchgewohnheiten der Geschlechter (3). Lungen- oder Bronchialkarzinome haben eine insgesamt ungünstige Prognose mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 21 % bei Frauen und 16 % bei Männern (3).</p> <p>Rauchen gilt als der wichtigste Risikofaktor für Bronchialkarzinome und ist für über 80 % der Fälle verantwortlich (3). Das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC) ist mit 85–90 % der häufigste histologische Subtyp (4).</p> <p>Bei Patienten mit NSCLC ohne genetische Aberrationen und in gutem Allgemeinzustand galt bislang eine platinbasierte Chemotherapie als medikamentöse Behandlung erster Wahl. Diese Aussage wird jedoch relativiert aufgrund aktueller Ergebnisse der KEYNOTE-024-Studie, in der unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumorzellen eine hohe Expression des Programmed-Death-Liganden 1 (PD-L1) aufwiesen, nach Behandlung mit Pembrolizumab ein längeres Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie zeigten (5). Als Zweitli-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>nientherapie stehen je nach Histologie und molekulargenetischen Faktoren sowie abhängig vom Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen weitere Wirkstoffe zur Verfügung (Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed, Bevacizumab, Erlotinib, Gefitinib, Nivolumab) (4;6–8).</p> <p>Die Therapieoptionen nach platinbasierter Vortherapie beim NSCLC wurden 2015 durch Zulassung des PD-1-Antikörpers Nivolumab erweitert. Dieser Antikörper führte in einem nach PD-L1-Expression auf den Tumorzellen stratifizierten Kollektiv gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie zu einer Verlängerung des OS von 2,8 Monaten (9). Das Ausmaß der Verlängerung des OS zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen. Im PD-L1-negativen Stratum war keine Verlängerung im OS nachweisbar.</p> <p>Der humane Immunglobulin-G4(IgG4)-monoklonale-Antikörper Pembrolizumab bindet an den PD-1-Rezeptor. Dadurch wird die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 gehemmt. Die physiologische Aufgabe des PD-1-Signalweges ist es, eine dauerhafte T-Zell-Aktivierung und damit überschießende Immunreaktionen zu verhindern. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, indem die Bindung an seine Liganden die T-Zell-Proliferation sowie die Zytokinsekretion, und damit die Immunantwort, hemmt. Er findet sich unter anderem auf CD4+ und CD8+ Lymphozyten, B-Lymphozyten und NK-Zellen. Viele Tumore zeigen eine hohe PD-L1-Expression und tumorinfiltrierende Lymphozyten zeigen eine Aktivierung des PD-1-Signalweges, sodass hier eine T-Zell-Anergie induziert wird, mit konsekutiver Meidung einer Prozessierung von Tumorantigenen durch antigenpräsentierende Zellen, was zur Induktion einer Immunantwort führen würde (10). Pembrolizumab hemmt diesen Regulationsweg (11).</p> <p>Pembrolizumab wurde zugelassen zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1-exprimierenden</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| 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. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |                  |                  |   |   |  |   |  |                  |  |
|--|--|--|------------------|------------------|---|---|--|---|--|------------------|--|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>S. 3–4,<br>S. 10–11 | <p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>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) hat der G-BA folgende ZVT festgelegt.</p> <table border="1" data-bbox="295 815 1120 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 815 425 887">Fragestellung</th> <th data-bbox="425 815 716 887">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="716 815 1120 887">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 887 425 1086">1</td> <td data-bbox="425 887 716 1086">Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist</td> <td data-bbox="716 887 1120 1086"><b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder Nivolumab<br/>(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie; Nivolumab: nur bei plattenepithelialer Histologie)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="295 1086 425 1241">2</td> <td data-bbox="425 1086 716 1241">Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist<sup>b</sup></td> <td data-bbox="716 1086 1120 1241">BSC<sup>c</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (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> | Fragestellung  | Anwendungsgebiet | ZVT <sup>a</sup> | 1 | Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder Nivolumab<br>(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 <sup>b</sup> | BSC <sup>c</sup> |  |
| Fragestellung  | Anwendungsgebiet   | ZVT <sup>a</sup>   |                  |                  |   |   |  |   |  |                  |  |
| 1  | Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist  | <b>Docetaxel</b> oder Pemetrexed oder Nivolumab<br>(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 <sup>b</sup>   | BSC <sup>c</sup>   |                  |                  |   |   |  |   |  |                  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                            | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|--|
|   | <p>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.</p> <p>c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung mit Einschränkungen zu. Für den PD-1-Antikörper Nivolumab wurde gegenüber Docetaxel bei einem mit Chemotherapie vorbehandeltem Kollektiv ein Überlebensvorteil gezeigt (12,19 vs. 9,36 Monate, <math>p &lt; 0,002</math>) (9). Dieser Überlebensvorteil in der Gesamtstudie (9) war in einer stratifizierten Subgruppenanalyse nur bei Patienten mit PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (<math>\geq 5\%</math>) nachweisbar und betrug hier 10,1 Monate, nicht dagegen bei fehlender oder PD-L1-Expression <math>&lt; 5\%</math> (s. Stellungnahme der AkdÄ zum entsprechenden AMNOG-Verfahren vom August 2016 (12)). Nach derzeitigem Kenntnisstand wäre somit bei Patienten mit PD-L1-Expression Nivolumab die adäquatere ZVT.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat sich entschieden, Pembrolizumab mit Docetaxel zu vergleichen.</p> |  |
| IQWiG Dossierbewertung S. 4–5, S. 11–20 | <p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Es wurde die zulassungsrelevante Studie KEYNOTE-010 (13) in die Bewertung eingeschlossen. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, offene, randomisierte, aktiv-kontrollierte, dreiarmlige Studie der Phase II/III.</p>  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Es wurden nur Patienten mit nachgewiesener PD-L1-Expression auf den Tumorzellen eingeschlossen.</p> <p>In zwei Armen der Studie wurden die Patienten mit Pembrolizumab jeweils in verschiedenen Dosierungen (2 und 10 mg/kg Körpergewicht [KG]) und in einem dritten Arm mit Docetaxel behandelt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Studienarm mit Pembrolizumab in der zugelassenen Dosierung 2 mg/kg KG (im Folgenden als Pembrolizumab-Arm [PA] bezeichnet) und der Studienarm mit Docetaxel (DA).</p> <p>Es wurden 345 Patienten in den PA und 343 Patienten in den DA randomisiert (insgesamt 688 Patienten). Patienten im PA erhielten alle drei Wochen 2 mg/kg KG Pembrolizumab als 30-minütige Infusion. Patienten im DA erhielten alle drei Wochen 75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche Docetaxel als einstündige Infusion.</p> <p>Die Patienten wurden stratifiziert nach PD-L1-Expression randomisiert – stark positiv (Tumor Proportion Score, TPS, <math>\geq 50</math> %), schwach positiv (TPS 1 % bis <math>&lt; 50</math> %) – sowie nach geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0, 1) (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich).</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie waren das OS und das PFS in der Gesamtpopulation und in der Population mit PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> %. Als Prüfhypothese wurde ein Überlebensvorteil von relativ 55 % in der Population mit PD-L1-Expression <math>\geq 50</math> % formuliert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik (Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (Erhebungsinstrument EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (Erhebungsinstru-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
|   | <p>ment EORTC QLQ-C30) und unerwünschte Ereignisse (UE).</p> <p>Die geplante Dauer der Nachbeobachtung für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, HRQoL 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.</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. 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.</p> |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>S. 4,<br/>S. 20–25</p> | <p><b><u>Kritik an der Studie</u></b></p> <p>Durch das offene Studiendesign besteht mit Ausnahme der Gesamtmortalität ein erhebliches Verzerrungspotenzial für alle in der Folge hier angesprochenen Endpunkte (14).</p> <p>Es wurden nur Patienten in gutem oder gering reduziertem Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS 0 oder 1 in die Studie aufgenommen. Auf Patienten mit einem ECOG-PS &gt; 1 sind diese Ergebnisse nicht übertragbar.</p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-LC13 wurde entwickelt zur Erfassung Lungenkarzinom-assoziiertes Symptome (bspw. Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und Schmerz) und zur Erfassung von Ne-</p>   |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
|   | <p>benwirkungen konventioneller Chemo- und Radiotherapie (bspw. Haarverlust, Polyneuropathie, Mundschmerzen, Dysphagie) (15). Hierdurch werden sehr gut bekannte Nebenwirkungen der zytotoxischen Chemotherapie im Endpunkt Symptomatik aufgeführt, wobei es sich jedoch um UE handelt, welche im Endpunkt Sicherheit bereits abgedeckt werden. Es sollten nur die tatsächlichen krankheitssymptomrelevanten Skalen für den Endpunkt Symptomatik verwendet werden.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den 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 Nebenwirkungen deshalb erst spät zu erwarten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen) und sind möglicherweise im Rahmen der Studie nicht ausreichend zu erfassen.</p> <p>Aus diesem Grund sind die im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten nur eingeschränkt beurteilbar. Eine eventuell bessere Verträglichkeit von Pembrolizumab kann nicht mit letzter Sicherheit aus diesen Daten abgeleitet werden.</p> |   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>S. 7,<br/>S. 25–35<br/>S. 54</p> | <p><b>Endpunkte</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt den vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zu.</p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Es bestand ein Überlebensvorteil von im Median 8,2 Wochen im PA:</p> <p>Medianes Überleben PA 45,2 Wochen vs. DA 37,0 Wochen</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile                               | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| <p>Dossier pU,<br/>Modul 4A,<br/>S. 69</p> | <p>(Hazard Ratio [HR] 0,71; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,58–0,88; p = 0,002) in der Gesamtgruppe.</p> <p>Im Interaktionstest zeigten sich Hinweise (p = 0,088) für unterschiedliche Effekte in den (stratifizierten) Subgruppen PD-L1 1–49 % und PD-L1 ≥ 50 %:</p> <p>PD-L1 1–49 % OS: 40,9 vs. 37,4 Wochen; HR 0,79; p = 0,088</p> <p>PD-L1 ≥ 50 % OS: 64,8 vs. 35,7 Wochen; HR 0,54; p &lt; 0,001</p> <p>Die auch pathophysiologisch plausible gute Wirksamkeit bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression wurde bereits bei der Phase-I-Dosisfindungsstudie KEYNOTE-001 (16) zu Pembrolizumab bei NSCLC beobachtet und führte damals zur Definition eines Schwellenwertes bei 50 % PD-L1-Expression auf Tumorzellen (17), welcher auch in der Phase-III-Studie KEYNOTE-024 zur First-line-Anwendung von Pembrolizumab bei NSCLC verwendet wurde. In diese Studie wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % eingeschlossen (5;17).</p> <p>Als für Patienten nicht relevanter Endpunkt wurde das PFS nicht in die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab durch das IQWiG eingeschlossen. Es wird aber hier ergänzend dargestellt, da es zusammen mit dem OS primärer Endpunkt der Studie war.</p> <p>Das PFS betrug in der Gesamtgruppe im Median 3,9 Monate im PA vs. 4,0 Monate im Median im DA und war somit nicht signifikant länger (13;18).</p> <p>„Das vom unabhängigen Prüfkomitee anhand RECIST-Kriterien (Version 1.1) [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] beur-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>teilte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung war mit einem HR von 0,88 (95 % CI 0,73–1,04; <math>p &lt; 0,137</math>) statistisch nicht signifikant.“</p> <p>In der Subgruppe mit hoher PD-L1-Expression war das PFS jedoch statistisch signifikant länger im PA im Vergleich zum DA:</p> <p>PA 5,0 Monate im Median vs. 4,1 Monate im Median im DA (HR 0,59; 95 % CI 0,44–0,78; <math>p = 0,0001</math>).</p> <p>Dies unterstreicht die Wirksamkeit von Pembrolizumab vor allem bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf den Tumorzellen.</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p><u>Symptomatik</u></p> <p>Für die Endpunkte Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel, wobei es sich hier eindeutig um Nebenwirkungen der verabreichten zytotoxischen Chemotherapie und nicht krankheitsbedingte Symptome handelt (s. o. Kommentar zu EORTC QLQ-LC13). Diese werden im Endpunkt UE berücksichtigt und es kann somit kein Zusatznutzen für Pembrolizumab für den Endpunkt Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p><u>Gesundheitszustand</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor, da bereits zu Beginn der Studie KEYNOTE-010 für 14,0 % der ITT-Population im PA und 30,9 % im DA keine Daten vorlagen.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><u>HRQoL</u></p> <p>In keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand, emotionale Funktion, kognitive Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen PA und DA.</p> <p><b>UE</b></p> <p><u>Schwerwiegende UE (SUE)</u></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>PA 68,6 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. nicht erreicht (n. e.) im Median im DA (HR 0,83; 95 % CI 0,63–1,08; p = 0,164).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 33,9 % vs. DA 34,6 %.</p> <p><u>Schwere UE</u><br/>(Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events-[CTCAE]-Grad ≥ 3)</p> <p>PA 31,1 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. 10,3 Wochen im Median im DA (HR 0,54; 95 % CI 0,43–0,67; p &lt; 0,001).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 46,6 % vs. DA 56,0 %.</p> <p><u>Abbruch wegen UE</u></p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 0,37; 95 % CI 0,22–0,62; p &lt; 0,001).</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>S. 29–30,<br/>Tabelle 15</p> | <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 8,3 % vs. DA 13,6 %.</p> <p>Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Abbruch wegen UE zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel.</p> <p><u>Spezifische UE</u></p> <p><b>Immunvermittelte UE</b></p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 1,96; 95 % CI 1,26–3,06; p = 0,003).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 21,5 % vs. DA 9,1 %.</p> <p><b>Immunvermittelte SUE</b></p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 3,49; 95 % CI 1,31–9,30; p = 0,012).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 6,5 % vs. DA 1,6 %.</p> <p><b>Immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b></p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 3,71; 95 % CI 1,26–10,97; p = 0,018).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 6,2 % vs. DA 1,3 %.</p> <p>Für die Endpunkte immunvermittelte UE, SUE, schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel. Daraus ergibt sich für alle drei Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich mit Docetaxel.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><u>Weitere spezifische UE</u></p> <p>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</p> <p>PA 13,0 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. 6,1 Wochen im Median im DA (HR 0,66; 95 % CI 0,54–0,81; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 56,0 % vs. DA 60,8 %.</p> <p>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</p> <p>PA 15,7 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. 6,3 Wochen im Median im DA (HR 0,56; 95 % CI 0,46–0,69; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 54,3 % vs. DA 67,3 %.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>PA 62,1 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. 24,1 Wochen im Median im DA (HR 0,53; 95 % CI 0,40–0,69; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 31,0 % vs. DA 38,8 %.</p> <p>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</p> <p>PA 52,6 Wochen im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. 13,3 Wochen im Median im DA (HR 0,40; 95 % CI 0,31–0,52; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 30,7 % vs. DA 47,9 %.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>S. 29–30,<br/>Tabelle 15</p> | <p>Untersuchungen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 0,34; 95 % CI 0,18–0,66; <math>p = 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 4,1 % vs. DA 9,1 %.</p> <p>Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 0,49; 95 % CI 0,30–0,80; <math>p = 0,004</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 9,1 % vs. DA 13,6 %.</p> <p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</p> <p>PA n. e. im Median bis zum Auftreten eines Ereignisses vs. n. e. im Median im DA (HR 0,14; 95 % CI 0,07–0,25; <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Anteil Patienten mit Ereignis PA 3,8 % vs. DA 20,7 %.</p> <p>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 <math>\geq 3</math>), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab gegenüber Docetaxel.</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse besteht eine Verlängerung des Überlebens von im Median 8,2 Wochen im PA für die Gesamtgruppe, die jedoch wesentlich durch die Ergebnisse bei den Patienten mit hoher PD-L1-Expression auf den Tumorzellen beruht.</p> <p>Aus diesem Grund kann ein Zusatznutzen für den Endpunkt OS nur für die Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> abgeleitet werden. Es besteht ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bei diesen Patienten.</p> <p>Bei den Patienten mit PD-L1-Expression 1–49 % ist in Bezug auf den Endpunkt OS der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Für die unter dem Endpunkt Morbidität subsummierten weiteren Merkmale besteht kein Beleg für einen Zusatznutzen.</p> <p>Für den Endpunkt UE besteht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Pembrolizumab, trotz der Unsicherheit durch die gewählte Methodologie.</p> <p>Somit besteht aus Sicht der AkdÄ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> und auf Basis des potenziell geringeren Schadens ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten mit PD-L1-Expression 1–49 %.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Es wurden keine Daten eingereicht. Somit kann ein Zusatznutzen</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | nicht belegt werden.  |   |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p><b>Fragestellung 1</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie und unter Berücksichtigung der in der Fachinformation genannten Einschränkungen, PD-L1-Expression <math>\geq 50\%</math> und ECOG-PS 0–1.</p> <p>Es besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie und unter Berücksichtigung der in der Fachinformation genannten Einschränkungen, PD-L1-Expression 1–49 % und ECOG-PS 0–1.</p> <p><b>Fragestellung 2</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile). 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE kompakt): Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10 für den Zeitraum 2014. Bonn, Stand: 11. August 2016.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Gesundheit in Deutschland: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile). Berlin, Stand November. 2015.
4. 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.
5. 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.
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. 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. Stand: Februar 2016.
8. Besse B, Adjei A, Baas P et al.: 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol* 2014; 25: 1475-1484.
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al.: Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627-1639.
10. Sundar R, Soong R, Cho BC et al.: Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 85: 101-109.

11. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: August 2016.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nivolumab (nicht-plattenepitheliales NSCLC), Nr. 416, A16-25, Version 1.0, Stand: 22. August 2016. Berlin, 22. August 2016.
13. Herbst RS, Baas P, Kim DW 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: 1540-1550.
14. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
15. 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.
16. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al.: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372: 2018-2028.
17. Johnson BE: Divide and conquer to treat lung cancer. N Engl J Med 2016.
18. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 58 - Pembrolizumab (Keytruda®) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Wien; Stand: März 2016.