

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<p><u>neoadjuvant</u>^b:</p> <p>Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie</p> <p><u>adjuvant</u>:</p> <p>BSC^c</p>
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<p><u>neoadjuvant</u>^b:</p> <p>patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und ▫ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit platinbasierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin <p><u>adjuvant</u>:</p> <p>BSC^c</p>

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde. ▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. ▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>		

Zur besseren Lesbarkeit werden die vom G-BA festgelegten Fragestellungen im Nachfolgenden verkürzt als Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) bzw. Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) bezeichnet.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Einreichung des Dossiers durch den pU (19.04.2024) am 07.05.2024 gemäß der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Der pU bezieht sich in seinem Modul 3 A auf die zuvor festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie vom 18.11.2022. Dies war eine patientenindividuelle Therapie, die sich in nur einer Fragestellung auf die gesamte Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet bezog.

Der pU gibt an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu folgen. Die Angaben des pU im Dossier beziehen sich entsprechend auf die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher bearbeitet der pU in seinem Dossier nur eine Fragestellung. Die

vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie KEYNOTE 671

Bei der Studie KEYNOTE 671 handelt es sich um eine noch laufende doppelblinde RCT zur Bewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Placebo-Monotherapie (adjuvant). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC des Stadiums II, IIIA oder IIIB (nur N2). Geeignete Patientinnen und Patienten durften zuvor keine Behandlung des NSCLC erhalten haben.

Insgesamt wurden 797 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen wurden 397 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 400 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm randomisiert. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass 289 (36 %) der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % und 508 (64 %) eine Tumorzell-PD-L1-Expression \geq 1 % aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten in der neoadjuvanten Behandlungsphase über 4 Zyklen Pembrolizumab. Im Vergleichsarm wurde ein Placebo verabreicht. Darüber hinaus erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme während der neoadjuvanten Behandlungsphase eine platinbasierte Chemotherapie. Diese war bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed. Nach der operativen Entfernung des Tumors erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm über 13 Zyklen Pembrolizumab, während im Vergleichsarm ein Placebo verabreicht wurde. Der Einsatz begleitender Therapien war in der Studie KEYNOTE 671 grundsätzlich möglich.

Die Behandlung erfolgte bis zum Abschluss der protokollgemäßen Therapie, bis Krankheitsprogression, Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch aufgrund einer ärztlichen Entscheidung bzw. der Entscheidung der Patientin oder des Patienten. Nach Abschluss der adjuvanten Therapie werden die Patientinnen und Patienten endpunktspezifisch, jedoch maximal bis zum Tod, dem Abbruch der Studienteilnahme oder dem Ende der Studie nachbeobachtet.

Primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 671 sind das ereignisfreie Überleben (EFS) sowie das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 vor.

Studie KEYNOTE 671 für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie KEYNOTE 671 ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit resezierbarem NSCLC mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bzw. $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko geeignet. Dies wird nachfolgend beschrieben und ist insbesondere darin begründet, dass die Behandlung des Vergleichsarms der Studie KEYNOTE 671 für die vom G-BA festgelegten Fragestellungen 1 und 2 keine hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1), neoadjuvante Behandlung

Der G-BA hat für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) in der neoadjuvanten Behandlung Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 671 war Nivolumab keine Therapieoption. Somit können die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ (Fragestellung 1) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist.

Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2), neoadjuvante Behandlung

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ (Fragestellung 2) hat der G-BA in der neoadjuvanten Behandlung eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl einer systemischen Chemotherapie bzw. einer simultanen Strahlenchemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 war für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist somit nicht umgesetzt, denn den Prüffärztinnen und Prüffärzten stand eine Auswahl aus mehreren

Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung. Insbesondere war keine Möglichkeit gegeben, das Drittgenerationszytostatikum der systemischen Chemotherapie aufgrund einer patientenindividuellen Therapieentscheidung auszuwählen. Inwieweit Gemcitabin und Pemetrexed gegenüber den weiteren vom G-BA in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Drittgenerationszytostatika (Vinorelbin, Docetaxel und Paclitaxel) die für die in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen, begründet der pU nicht.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung.

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : Nivolumab in Kombination mit einer platinbasierten Therapie <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression $< 1\%$ mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie	<u>neoadjuvant^b</u> : patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und ▫ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) und ▪ simultaner Strahlenchemotherapie mit platinbasierter (Cisplatin oder Carboplatin) Kombinationschemotherapie unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, der Tumorhistologie, dem Vorliegen eines Pancoast-Tumors und der Erreichbarkeit einer R0-Resektion, sowie der Voraussetzungen für einen Einsatz von Carboplatin <u>adjuvant</u> : BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Hinweise des G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none">▫ Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der Voraussetzung bestimmt, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet die Entscheidung für eine neoadjuvante Therapie getroffen wurde.▫ Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o.Ä.). Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen.▫ Cisplatin und Carboplatin, jeweils in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum sind für die neoadjuvante Therapie des resezierbaren NSCLC nicht zugelassen. Der Einsatz von Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Vinorelbin, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabin oder Pemetrexed ist für die neoadjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % medizinisch notwendig. Die zulassungsüberschreitende Anwendung gilt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard. <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1</p>

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.