

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

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

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

Relevante Teilpopulation

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

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

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Limitationen der Studie KEYNOTE 091

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

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

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

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

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

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

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

Morbidität

Rezidive

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

Symptomatik

EORTC QLQ-C30

Appetitverlust

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

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

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

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

EORTC QLQ-LC13

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

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

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Soziale Funktion

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

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

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

Nebenwirkungen

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

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

Spezifische UEs

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

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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