

Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant)

Addendum zum Projekt A24-46
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-93

Version: 1.0

Stand: 25.09.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1861

DOI: 10.60584/A24-93

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Addendum zum Projekt A24-46

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.09.2024

Interne Projektnummer

A24-93

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-93>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Addendum zum Projekt A24-46 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-93>.

Schlagwörter

Pembrolizumab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03425643

Keywords

Pembrolizumab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03425643

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi
- Frank Weber

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %.....	3
2.1.1 Studiencharakteristika.....	3
2.1.2 Ergebnisse.....	13
2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte	13
2.1.2.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.1.2.3 Ergebnisse	20
2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	26
2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	26
2.2 Zusammenfassung.....	26
3 Literatur	29
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD- L1 Expression < 1 %).....	31
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	32
Anhang C Ergebnis und Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) 4	4
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) 5	5
Tabelle 3: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell- PD-L1 Expression < 1 %)..... 8	8
Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell- PD-L1 Expression < 1 %)..... 12	12
Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)..... 14	14
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) 20	20
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell- PD-L1 Expression < 1 %)..... 21	21
Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)..... 24	24
Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 27	27

Tabelle 10: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)	33
Tabelle 11: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)	36
Tabelle 12: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %).....	37
Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %).....	38
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression < 1 %)	41

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Beispiele für unterschiedlich lange erhebungsfreie Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase in der Studie KEYNOTE 671.....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (post-hoc adaptierte Analyse) (Studie KEYNOTE 671, Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %).....	31
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 671, Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse-Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-LC13	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PRO	Patientenberichtete Endpunkte
PT	bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.09.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-46 (Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status < 1 % (Patientenpopulation b) der Studie KEYNOTE 671

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Wie in der Dossierbewertung A24-46 [1] ausführlich begründet, wurde die Studie KEYNOTE 671 [4-7] nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Zum einen, da im Dossier des pU nur Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 vorlagen. Zum anderen, da die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA für Erwachsene mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-Programmed-Death-Ligand-1(PD-L1)-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko in der Studie nicht umgesetzt wurde. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei diesen Patientinnen und Patienten ist eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- präoperativer (neoadjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von:
 - 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.

Gefolgt von adjuvanter Behandlung:

- Best supportive Care

Als maßgeblicher Grund für die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in der Dossierbewertung angeführt, dass in der neoadjuvanten Phase der Studie KEYNOTE 671 für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie ausschließlich Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und bei nicht plattenepithelialer Histologie Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed als Therapie im Vergleichsarm vorgegeben war. Somit stand den Prüferinnen und Prüfärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung ermöglicht hätte, nicht zur Verfügung.

Im Folgenden werden auftragsgemäß die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 für die Teilpopulation der Erwachsenen mit resezierbarem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante

Therapie (nachfolgend als Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % bezeichnet) dargestellt.

2.1 Studienergebnisse für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %

2.1.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie KEYNOTE 671 findet sich in der Dossierbewertung A24-46 [1] und dem zugehörigen Anhang B.

In die Studie KEYNOTE 671 wurden insgesamt 797 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Darin umfasst waren 289 (36 %) Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 %; 138 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 151 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 1 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 1: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
KEYNOTE 671	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende
Morbidität	
Scheitern des kurativen Ansatzes ^b	bis zum Auftreten eines für den Endpunkt relevanten Ereignisses oder bis zum Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	bis zu 5 Jahre
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 5 Jahre
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zu 5 Jahre
Nebenwirkungen	
UEs	bis 30 Tage nach der letzten Studienmedikation
SUEs	bis 90 Tage nach der letzten Studienmedikation oder 30 Tage nach Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. operationalisiert über Ereignisfreies Überleben; umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion]); Tod jeglicher Ursache</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie KEYNOTE 671 werden die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Ansatzes bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einwilligungserklärung erhoben. Die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden bis zu 5 Jahre erhoben.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind in der Studie KEYNOTE 671 systematisch verkürzt, da sie bis maximal 90 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten

Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben und das Scheitern des kurativen Ansatzes – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression

< 1 %

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % in der Studie KEYNOTE 671.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
KEYNOTE 671		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (8)	63 (8)
Alter [Jahre], n (%)		
< 65	75 (54)	77 (51)
≥ 65	63 (46)	74 (49)
Geschlecht [w / m], %	30 / 70	27 / 73
ECOG Performance Status, n (%)		
0	86 (62)	96 (64)
1	52 (38)	55 (36)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	44 (32)	48 (32)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (< 1)	5 (3)
weiß	86 (62)	85 (56)
mehrere	2 (1)	8 (5)
fehlend	5 (4)	5 (3)
Raucherstatus, n (%)		
Nichtraucher	22 (16)	20 (13)
früherer Raucher	82 (59)	93 (62)
gegenwärtiger Raucher	34 (25)	38 (25)
Krankheitsstadium ^b zu Studienbeginn, n (%)		
Stadium II	43 (31)	51 (34)
Stadium III	95 (69)	100 (66)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
Tumorhistologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	60 (43)	66 (44)
Nichtplattenepithelkarzinom	78 (57)	85 (56)
EGFR-Mutationsstatus, n (%)		
ja	5 (4)	8 (5)
nein	41 (30)	48 (32)
unbekannt / fehlend	92 (67)	95 (63)
ALK Translokationsstatus, n (%)		
ja	0 (0)	2 (1)
nein	40 (29)	47 (31)
unbekannt / fehlend	98 (71)	102 (68)
Therapieabbruch, n (%) ^c	81 (59)	85 (56)
Studienabbruch, n (%) ^d	56 (41)	65 (43)
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. Stadieneinteilung erfolgte nach UICC / AJCC, Version 8 [8]</p> <p>c. häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (25 % vs. 23 %), Nebenwirkungen (20 % vs. 9 %), Rückzug der Einwilligungserklärung (7 % vs. 9 %). Darüber hinaus haben 57 und 66 der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.</p> <p>d. Die Angaben umfassen Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 51 vs. Kontrollarm: 60).</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastische Lymphomkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UICC: Union für International Cancer Control; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % in der Studie KEYNOTE 671 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneintritt im Mittel 63 Jahre alt, rund 3 Viertel waren männlich und etwas mehr als die Hälfte (62 % bzw. 56 %) weißer Abstammung. Mit rund 2 Dritteln befand sich der größte Anteil

der Patientinnen und Patienten gemäß der Internationalen Vereinigung zur Krebskontrolle (Union for International Cancer Control [UICC]/American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation 8) im Stadium III, das andere Drittel im Stadium II.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- bzw. Studienabbruch war zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die beiden häufigsten Gründe für den Therapieabbruch waren Krankheitsprogression und Nebenwirkungen. Der Studienabbruch ist fast ausschließlich durch das Versterben der Patientinnen und Patienten bedingt.

Angaben zum Studienverlauf

Angaben zu Behandlungsdauern und Beobachtungsdauern liegen für die relevante Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % nicht vor.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche 1. Folgetherapie Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhielten.

Tabelle 3: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
KEYNOTE 671		
Bestrahlung	13 (9,4)	20 (13,2)
systemische Therapie ^b	34 (24,6)	58 (38,4)
Anaplastische- Lymphomkinase(ALK)- Inhibitoren	1 (0,7)	1 (0,7)
Alectinib	0 (0)	1 (0,7)
Alectinibhydrochlorid	1 (0,7)	0 (0)
Epidermal-Growth-Factor- Receptor(EGFR)- Tyrosinkinaseinhibitoren	3 (2,2)	8 (5,3)
Osimertinib	1 (0,7)	2 (1,3)
Osimertinib mesilat	1 (0,7)	2 (1,3)
Gefitinib	1 (0,7)	1 (0,7)
Icotinibhydrochlorid	0 (0)	2 (1,3)
Afatinib dimaleat	0 (0)	1 (0,7)
Furmonertinib mesilat	0 (0)	1 (0,7)
Prüfpräparate	0 (0)	1 (0,7)
mehrere	3 (2,2)	16 (10,6)
Paclitaxel	3 (2,2)	14 (9,3)
Bevacizumab	1 (0,7)	4 (2,6)
andere monoklonale Antikörper und Antikörperkonjugate	1 (0,7)	2 (1,3)
Ipilimumab	0 (0)	2 (1,3)
Cadonilimab	1 (0,7)	0 (0)
andere Proteinkinaseinhibitoren	1 (0,7)	1 (0,7)
Catequentinibhydrochlorid	0 (0)	1 (0,7)
Tepotinib	1 (0,7)	0 (0)
PD-1- / PD-L1-Inhibitoren	7 (5,1)	25 (16,6)
Pembrolizumab	4 (2,9)	8 (5,3)
Atezolizumab	1 (0,7)	7 (4,6)

Tabelle 3: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
	N = 138	N = 151
Durvalumab	1 (0,7)	3 (2,0)
Nivolumab	0 (0)	4 (2,6)
Tislelizumab	0 (0)	3 (2,0)
Camrelizumab	1 (0,7)	0 (0)
Platinverbindungen	13 (9,4)	31 (20,5)
Carboplatin	9 (6,5)	26 (17,2)
Cisplatin	4 (2,9)	5 (3,3)
Pyrimidin-Analoga	6 (4,3)	4 (2,6)
Gemcitabin	4 (2,9)	2 (1,3)
Gimeracil/Oteracil (als Kalium)/Tegafur	1 (0,7)	1 (0,7)
Gemcitabinhydrochlorid	0 (0)	1 (0,7)
Tegafur/Uracil	1 (0,7)	0 (0)
Taxane	7 (5,1)	6 (4,0)
Docetaxel	6 (4,3)	2 (1,3)
Nanopartikel- albumingebundenes Paclitaxel	1 (0,7)	4 (2,6)
Vinca-Alkaloide und -Analoga	1 (0,7)	3 (2,0)
Vinorelbintartrat	1 (0,7)	2 (1,3)
Vincristin	0 (0)	1 (0,7)
sonstige ^c		
Doxorubicin	0 (0)	1 (0,7)
Cyclophosphamid	0 (0)	1 (0,7)
Lomustin	0 (0)	1 (0,7)
Sotorasib	2 (1,4)	0 (0)
Mitomycin	0 (0)	1 (0,7)
Denosumab	0 (0)	1 (0,7)
andere therapeutische Produkte	1 (0,7)	0 (0)
Etoposid	1 (0,7)	3 (2,0)
Ramucirumab	2 (1,4)	1 (0,7)
Pemetrexed dinatrium	4 (2,9)	6 (4,0)

Tabelle 3: Angaben zur ersten antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)		
b. Darin enthalten sind 2 vs. 5 Patientinnen oder Patienten (Intervention vs. Kontrolle), die eine Radiochemotherapie erhielten.		
c. Wirkstoffklassen, die jeweils nur 1 Wirkstoff enthalten, sind mit dem jeweiligen Wirkstoff unter sonstige zusammengefasst.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-1: Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt Angaben zur ersten Folgetherapie vor. Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapie war in der Studie KEYNOTE 671 nicht eingeschränkt. In der Teilpopulation mit einer Tumor-PD-L1-Expression < 1 % erhielten im Interventionsarm 34 % und im Vergleichsarm 52 % mindestens 1 antineoplastische Folgetherapie (systemische und / oder Strahlentherapie). Basierend auf den Angaben zum Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes trat im Interventionsarm bei 51 % und im Vergleichsarm bei 38 % der Patientinnen und Patienten der Tod bzw. kein qualifizierendes Ereignis ein. Diese Patientinnen und Patienten bedurften somit keiner antineoplastischen Folgetherapie. Unter der Annahme, dass die Patientinnen und Patienten mit anderen qualifizierenden Ereignissen grundsätzlich für eine antineoplastische Folgetherapie infrage kommen, erhielten im Interventionsarm lediglich 70 % und im Vergleichsarm 83 % dieser Patientinnen und Patienten mindestens 1 Folgetherapie.

Eine systemische Therapie erhielten 25 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 38 % im Vergleichsarm. Es wurde eine Vielzahl von Wirkstoffen verabreicht, darunter am häufigsten platinbasierte Wirkstoffe (9 % vs. 21 %) und PD-1 / PD-L1 Inhibitoren (5 % vs. 17 %). Eine Bewertung, ob die verabreichten 1. Folgetherapien adäquat sind, ist auf Grundlage der vorgelegten Information nicht möglich. Dies wird im Folgenden erläutert. Gemäß der S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms sowie der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sollen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), welche keine therapierbaren

Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren (im vorliegenden Anwendungsgebiet vor allem PD-1/PD-L1-Inhibitoren) aufweisen, in der Erstlinie eine systemische Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor oder eine Kombination aus Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie erhalten [9,10]. Diese Empfehlungen beruhen dabei auf Vorteilen im Gesamtüberleben durch der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (auch in Kombination mit Chemotherapie) im Vergleich zu einer Chemotherapie [9,10].

Aus den Angaben zur Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671 geht hervor, dass im Vergleichsarm bei 108 Patientinnen und Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung Fernmetastasen vorlagen. Von diesen erhielten 46 (ca.43 %) eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor. Entsprechend der Empfehlungen der Leitlinien ist jedoch davon auszugehen, dass für Patientinnen und Patienten mit Fernmetastasen im Vergleichsarm in der Regel eine Folgetherapie unter Verwendung eines Immuncheckpoint-Inhibitors angezeigt gewesen wäre [9,10]. Für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumor-PD-L1-Expression < 1 % liegen keine Angaben zum Anteil derjenigen mit Fernmetastasen vor.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie soll bei Patientinnen und Patienten im Tumorstadium III eine molekulare Diagnostik auf relevante Treibermutationen (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor [EGFR], anaplastische Lymphomkinase [ALK]) durchgeführt werden [9]. Entsprechend den Angaben des pU befanden sich 67,5 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % im Tumorstadium III. Jedoch lagen zu Baseline lediglich für 35,3 % (EGFR) bzw. 30,8 % (ALK) der Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Tumorstadium, Angaben zum molekularen Status vor. Es liegen keine Angaben dazu vor, ob eine weitere molekulare Diagnostik nach einem Rezidiv durchgeführt wurde. Somit ist unklar, ob alle Patientinnen und Patienten, die von einer gegen EGFR bzw. ALK gerichteten Folgetherapie hätten profitieren können, diese auch erhielten.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird insgesamt davon ausgegangen, dass die verabreichten systemischen Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs abbilden. Diese Einschätzung ist zum einen auf dem geringen Anteil an Immuncheckpoint-Inhibitoren als Folgetherapie im Vergleichsarm der Gesamtpopulation und den fehlenden Angaben für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression < 1 % begründet. Zum anderen ist davon auszugehen, dass für einen relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium III keine leitliniengerechte Diagnostik durchgeführt wurde. Insgesamt sind daher die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben nicht interpretierbar (siehe 2.1.2.1).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 671	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE 671 als niedrig eingeschätzt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 671 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet seine Einschätzung mit den Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, dem Studiendesign und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab und Platin-basierter Chemotherapie. Ebenfalls gibt der pU an, dass sich in den Subgruppen nach Region kein maßgeblicher Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab zeigt (bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie KEYNOTE 671).

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

2.1.2 Ergebnisse

2.1.2.1 Dargestellte Endpunkte

Für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % der Studie KEYNOTE 671 sollen folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt werden:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - scheitern des kurativen Ansatzes
 - Symptomatik, erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13)
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs
 - Ödem peripher (Preferred Term [PT], UE)
 - allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (System Organ Class [SOC], SUE)

Tabelle 5 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie KEYNOTE 671 (Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression < 1 %) Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 5: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^b	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c,d}	Ödem peripher (PT, UEs)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)
KEYNOTE 671	nein ^e	ja	nein ^f	nein ^f	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. operationalisiert über Ereignisfreies Überleben: umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resezieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion]); Tod jeglicher Ursache</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. In Modul 4 A dargestellt anhand einer Liste prädefinierter PTs. In Bezug auf die nachgereichten Unterlagen wird von der gleichen Definition ausgegangen.</p> <p>e. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe folgenden Fließtext</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgender Text</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Anmerkungen zu Endpunkten

Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund inadäquater Folgetherapien nicht interpretierbar

Das Gesamtüberleben von Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt sich aus einer Phase des krankheitsfreien Überlebens bis zum Auftreten eines Rezidivs

und dem anschließenden Stadium des fortgeschrittenen und / oder metastasierten NSCLC zusammen.

Ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht nur durch die initiale Studienbehandlung, sondern auch durch die nach dem Fortschreiten bzw. Rezidivieren einer Erkrankung eingesetzten antineoplastischen Folgetherapien beeinflusst [11-13]. Damit ein beobachteter Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben sinnvoll interpretiert werden kann, ist daher – besonders in der (neo-)adjuvanten Therapiesituation – eine adäquate leitlinien-gerechte Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten nach dem Fortschreiten bzw. Wiederauftreten der Erkrankung notwendig.

Auf Basis der vorliegenden Angaben wird jedoch davon ausgegangen, dass die verabreichten systemischen Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Therapiestandard nach Auftreten eines Rezidivs abbilden (siehe Abschnitt 2.1.1). Somit sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie KEYNOTE 671 insgesamt nicht interpretierbar. Unabhängig davon, zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben (siehe Anhang C).

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich. Die fehlende Durchführbarkeit der geplanten Operation bzw. das Auftreten eines Rezidivs nach erreichter R0-Resektion bedeutet, dass der kurative Therapieansatz in dieser Therapielinie gescheitert ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der aktuellen Therapielinie stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar, da eine Kuration in einer folgenden Therapielinie zwar weiterhin grundsätzlich möglich, jedoch weniger wahrscheinlich ist. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) war im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie KEYNOTE 671 definiert als die Zeit seit Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1 (für Patientinnen und Patienten, die sich keiner Operation unterzogen haben oder sich keiner Operation unterziehen werden oder die nach einer unvollständigen Resektion [R2-Resektion] eine schwerwiegende Resterkrankung haben), lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert, Unmöglichkeit den Tumor zu reseziieren, Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion] oder Patientinnen und Patienten mit mikroskopisch positiven Rändern [R1-Resektion]) oder Tod jeglicher Ursache.

Darüber hinaus legt der pU eine weitere Operationalisierung des Endpunkts EFS in Modul 4 A vor, vom pU als „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ bezeichnet. Der Endpunkt ist

operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert
- lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert
- keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten)
- Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren
- nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion)
- Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0-Resektion])
- Tod jeglicher Ursache

Die vom pU post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ unterscheidet sich im Vergleich zur präspezifizierten vor allem dadurch, dass auch das Nichterreichen einer R0-Resektion, d. h., dass die Patientinnen und Patienten nach der Operation nicht krankheitsfrei sind und eine R1- oder R2-Resektion haben, als Ereignis gezählt wird. Zudem wird das Ausbleiben der Operation, d. h. die Patientinnen und Patienten wechseln ohne Operation in die adjuvante Phase, als Ereignis gezählt.

Bei dem Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ ist es unklar, wie sich dieses von dem Ereignis „Radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1“ unterscheidet, z. B. ob dieses ebenfalls radiologisch bestimmt wird. Da das Ereignis „Lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert“ jedoch nur einmal aufgetreten ist, hat diese Unsicherheit keine Konsequenz.

Insgesamt bildet die vom pU post hoc vorgelegte Operationalisierung „Post hoc adaptiertes Ereignisfreies Überleben“ den Endpunkt Scheitern des kurativen Endpunkts im Vergleich zur präspezifizierten Operationalisierung umfassend ab und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Für die Bewertung ist neben der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (ereignisfreies Überleben, Hazard Ratio [HR]) auch das Eintreten des Ereignisses (relatives Risiko [RR]) relevant.

Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Studie KEYNOTE 671 wurden die patientenberichteten Endpunkte (PROs) Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30) erhoben. Die vom pU vorgelegten Daten zu den PROs sind jedoch aufgrund der langen und potenziell unterschiedlich langen erhebungsfreien Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase sowie der stark abnehmenden Rücklaufquoten nicht sinnvoll interpretierbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Unterschiedlich lange erhebungsfreie Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase

Abbildung 1 zeigt beispielhaft mögliche erhebungsfreie Zeiträume für die PROs in der Studie KEYNOTE 671

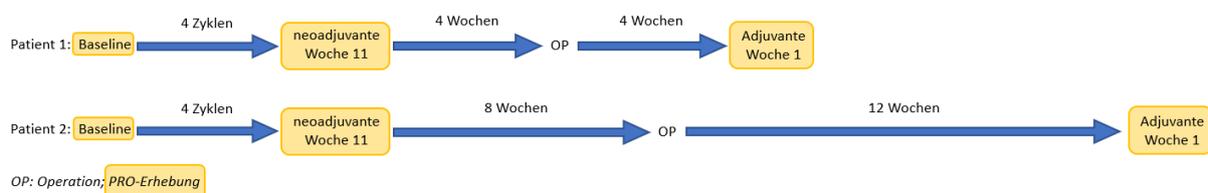


Abbildung 1: Beispiele für unterschiedlich lange erhebungsfreie Zeiträume zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase in der Studie KEYNOTE 671

Die Fragebögen sollten laut Studienprotokoll jeweils zum ersten Tag des Zyklus 1 und zur Mitte des Zyklus 4 der neoadjuvanten Behandlungsphase, sowie zu den Zyklen 1, 2, 3, 4, 7, 10 und 13 der adjuvanten Behandlungsphase, bei Therapieabbruch, im Rahmen des 30-Tage Follow-up nach Therapieabbruch sowie im Rahmen der weiteren Nachbeobachtung alle 16 Wochen im zweiten und dritten Jahr und alle 6 Monate im vierten und fünften Jahr erhoben werden.

Im Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase wurden keine patientenberichteten Endpunkte erhoben. Das bedeutet, dass in einem Zeitraum von mindestens 8 Wochen, patientenindividuell jedoch auch bis zu über 20 Wochen (siehe Abbildung 1) keine Erhebung erfolgte. Für Patientinnen und Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, waren noch längere erhebungsfreie Zeiträume möglich.

Dieses Vorgehen ist aus inhaltlicher Sicht nicht sachgerecht. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Teil der Studie, daher sollten die PROs kontinuierlich weiter erhoben werden. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, wie lang dieser Zeitraum tatsächlich war und ob dieser sich zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Rücklaufquoten

Die Rücklaufquoten der Fragebogen zu den patientenberichteten Endpunkten sind stark abnehmend und differenziell im Beobachtungsverlauf. Bei der Beurteilung der Rücklaufquoten besteht ebenfalls die Unsicherheit, dass die Zeitpunkte der Erhebungen nicht auf einer absoluten Zeitskala (gemessen ab Studienbeginn) dargestellt werden können und es somit zu (stark) unterschiedlichen Zeitintervallen zwischen den einzelnen Patientinnen und Patienten kommen kann.

Vom pU vorgelegte Auswertungen zu den PROs

Der pU legt im Rahmen der Stellungnahmen für den EORTC QLQ-C30, den EORTC QLQ-LC13 sowie die EQ-5D VAS ausschließlich stetige Auswertungen mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) vor. Für das Modell wurde laut pU die „Spatial Power“-Kovarianzmatrix verwendet, in welches vermutlich die patientenindividuellen Zeitabstände bei den Erhebungen eingegangen sind. Es ist grundsätzlich sinnvoll, diese im Modell zu berücksichtigen. Allerdings wären im vorliegenden Fall häufigere Erhebungen angebracht. Diese müssten sowohl den Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase widerspiegeln als auch eine zeitliche Vergleichbarkeit der Patientinnen und Patienten ermöglichen.

Grundsätzlich sind für diese Endpunkte auch Responderanalysen möglich, die gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG [14] zu bevorzugen wären.

Fazit zu den PROs

In der Gesamtschau führen die fehlende Erhebung der PROs zwischen der neoadjuvanten und adjuvanten Therapiephase, die potenziell unterschiedlich langen Zeiträumen zwischen diesen Phasen sowie die abnehmenden Rücklaufquoten dazu, dass die Ergebnisse zu den PROs nicht sinnvoll interpretiert werden können. Die Ergebnisse werden nicht dargestellt.

Nebenwirkungen

Effektmaß

Der pU legt in den nachgereichten Unterlagen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Tumorzell-PD-L1-Expression < 1 % keine Angaben zu den Beobachtungsdauern für die einzelnen Endpunkte vor. Auf Basis der vorliegenden Beobachtungsdauern zur Gesamtpopulation und den Abbruchraten in der Gesamt- und Teilpopulation wird allerdings davon ausgegangen, dass für die Nebenwirkungsendpunkte eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare Beobachtungsdauer vorliegt und somit das RR als Effektmaß geeignet ist.

Immunvermittelte UEs

Der pU legt in Modul 4 A unter dem Begriff immunvermittelte unerwünschte Ereignisse Auswertungen für SUE und schwere UE vor. Diese Endpunkte wurden laut pU anhand einer prädefinierten PT-Liste erhoben. Im Rahmen der Stellungnahmen legt der pU Ergebnisse für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % zu schwerwiegenden und schweren Ereignissen von besonderem Interesse vor, ohne diese näher zu beschreiben. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei den nachgereichten Unterlagen um die in Modul 4 A definierten Endpunkte handelt.

2.1.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 6 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %.

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Ansatzes ^b	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^d	Immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	Ödem peripher (PT, UEs)	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)
KEYNOTE 671	N	– ^e	N	– ^f	– ^f	– ^f	N	N	N	N	N	N	N
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. operationalisiert über Ereignisfreies Überleben: umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resezieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion]); Tod jeglicher Ursache</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. In Modul 4 A dargestellt anhand einer Liste prädefinierter PTs. In Bezug auf die nachgereichten Unterlagen wird von der gleichen Definition ausgegangen.</p> <p>e. Daten nicht interpretierbar; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1</p> <p>f. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; N: niedrig; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-LC13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>													

Für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % wird das Verzerrungspotenzial zu den Endpunkten Scheitern des kurativen Ansatzes und zu den Nebenwirkungen jeweils als niedrig bewertet.

2.1.2.3 Ergebnisse

Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber

Placebo + platinbasierte Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) bei Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % zusammen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) HR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 671					
Mortalität					
Gesamtüberleben	keine geeigneten Daten ^c				
Morbidität					
scheitern des kurativen Ansatzes ^d	138	13,1 [8,3; 26,3] 85 (61,6)	151	12,8 [9,4; 17,9] 107 (70,9)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,150 RR [95 %-KI]; p-Wert 0,87 [0,74; 1,03]; 0,100
Tod	138	– 18 (13,0)	151	– 13 (8,6)	– ^e
lokaler Progress, der die geplante Operation verhindert	138	– 0 (0)	151	– 1 (0,7)	– ^e
keine R0-Operation	138	– 7 (5,1)	151	– 16 (10,6)	– ^e
keine Operation ^f	138	– 17 (12,3)	151	– 12 (7,9)	– ^e

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1	138	– 6 (4,3)	151	– 6 (4,0)	– ^e
Rezidiv	138	– 35 (25,4)	151	– 49 (32,5)	– ^e
nicht resezierbar	138	– 2 (1,4)	151	– 10 (6,6)	– ^e
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ- LC13)	keine geeigneten Daten ^g				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^g				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine geeigneten Daten ^g				

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unklar, ob eine Stratifizierung wie in Modul 4 des pU beschrieben (Stratifizierungsfaktoren: Tumorstadium [II vs. III], PD-L1-Status [TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %], Histologie [Plattenepithel vs. Nicht-Plattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nichtostasien], mit präspezifizierter Zusammenfassung [je nach Endpunkt, siehe Modul 4 des pU] von Ausprägungen aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen) auch hier verwendet wurde; p-Wert: Wald-Test</p> <p>c. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1.</p> <p>d. operationalisiert über Ereignisfreies Überleben, umfasst die Ereignisse: radiologische Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, die die geplante Operation verhindert; lokaler Progress (Primärtumor oder regionäre Lymphknoten), der die geplante Operation verhindert; keine Operation (für Patientinnen und Patienten, die ohne Operation in die adjuvante Phase wechselten); Unmöglichkeit, den Tumor zu resektieren; nicht krankheitsfrei nach Operation (Patientinnen und Patienten mit R1- oder R2-Resektion); Lokalrezidiv oder Fernrezidiv (für Patientinnen und Patienten, die nach der Operation krankheitsfrei sind [R0 Resektion]; Tod jeglicher Ursache</p> <p>e. Da für die Einzelkomponenten jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse für das EFS angegeben sind, wird auf die Darstellung von Effektschätzungen zu den Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>f. Gründe für das Ausbleiben einer Operation sind: Entscheidung der Ärztin / des Arztes, unerwünschtes Ereignis, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Weigerung durch die Patientin / den Patienten, Krankheitsprogression gemäß RECIST 1.1, klinische Progression und neue, nicht in der Studie enthaltene Krebstherapie</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</p>					

Tabelle 8: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 671					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	138	137 (99,3)	151	148 (98,0)	–
SUEs	138	58 (42,0)	151	48 (31,8)	1,32 [0,97; 1,79]; 0,074
schwere UEs ^d	138	89 (64,5)	151	87 (57,6)	1,12 [0,93; 1,35]; 0,256
Abbruch wegen UEs	138	37 (26,8)	151	26 (17,2)	1,56 [0,998; 2,43]; 0,0505
immunvermittelte SUEs ^e	138	9 (6,5)	151	2 (1,3)	4,92 [1,08; 22,39]; 0,022
immunvermittelte schwere UEs ^{d, e}	138	8 (5,8)	151	3 (2,0)	2,92 [0,79; 10,78]; 0,096
Ödem peripher (PT, UEs)	138	19 (13,8)	151	7 (4,6)	2,97 [1,29; 6,85]; 0,007
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUEs)	138	11 (8,0)	151	2 (1,3)	6,02 [1,36; 26,67]; 0,007
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch)</p> <p>c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15])</p> <p>d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>e. In Modul 4 A dargestellt anhand einer Liste prädefinierter PTs. In Bezug auf die nachgereichten Unterlagen wird von der gleichen Definition ausgegangen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Morbidität

Scheitern des kurativen Ansatzes

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1.2.1).

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UEs

Immunvermittelte SUEs, Ödem peripher (UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)

Für die Endpunkte immunvermittelte SUEs, Ödem peripher (UEs), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Placebo + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant).

Immunvermittelte schwere UEs

Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

2.1.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für das vorliegende Addendum werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren für die Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression < 1 % betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Tumorstadium (II vs. III)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Population der Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression < 1 % liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.1.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt zeigen sich keine Vorteile für Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Placebo + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant).

Für folgende Endpunkte zeigen sich Nachteile für Pembrolizumab + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Placebo + platinbasierter Chemotherapie (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant):

- immunvermittelte SUEs
- Ödem peripher (UEs)
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SUEs)

2.2 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 % von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ändert sich nicht im Vergleich zur Dossierbewertung A24-46 [1].

Die nachfolgende Tabelle 9 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließender Monotherapie zur adjuvanten Behandlung unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-46 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 <p>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> <p><u>adjuvant</u>:</p> <p>BSC^c</p>	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 9: Pembrolizumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (neoadjuvant) und anschließender Monotherapie (adjuvant) – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<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 oder Ähnlichem). 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.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 02.08.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-46>.
2. MSD Sharp & Dohme. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1833: Pembrolizumab (NSCLC, neoadjuvant + adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/#beschluesse>) im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. MSD Sharp & Dohme. Pembrolizumab (KEYTRUDA); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 19.08.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1082/#dossier>.
4. MSD Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671); study MK-3475-671; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2023.
5. Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491-503. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983>.
6. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-671) [online]. [Zugriff: 27.05.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21.
7. Merck Sharp & Dohme. Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) With Platinum Doublet Chemotherapy as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants With Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T3-4N2) Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-671/KEYNOTE-671) [online]. 2023 [Zugriff: 27.05.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03425643>.

8. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39-51.
<https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Langversion 3.0; AWMF-Registernummer: 020-007OL [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL:
https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf.
10. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) [online]. 2022 [Zugriff: 23.09.2024]. URL:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>.
11. Mohyuddin GR, Koehn K, Abdallah AO et al. Reporting of Postprotocol Therapies and Attrition in Multiple Myeloma Randomized Clinical Trials: A Systematic Review. *JAMA Netw Open* 2021; 4(4): e218084. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8084>.
12. Olivier T, Prasad V. Neoadjuvant checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer: Is earlier unquestionably better than later? *Transl Oncol* 2022; 24: 101505.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2022.101505>.
13. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011; 29(17): 2439-2442.
<https://doi.org/10.1200/jco.2011.34.6056>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL:
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
[https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

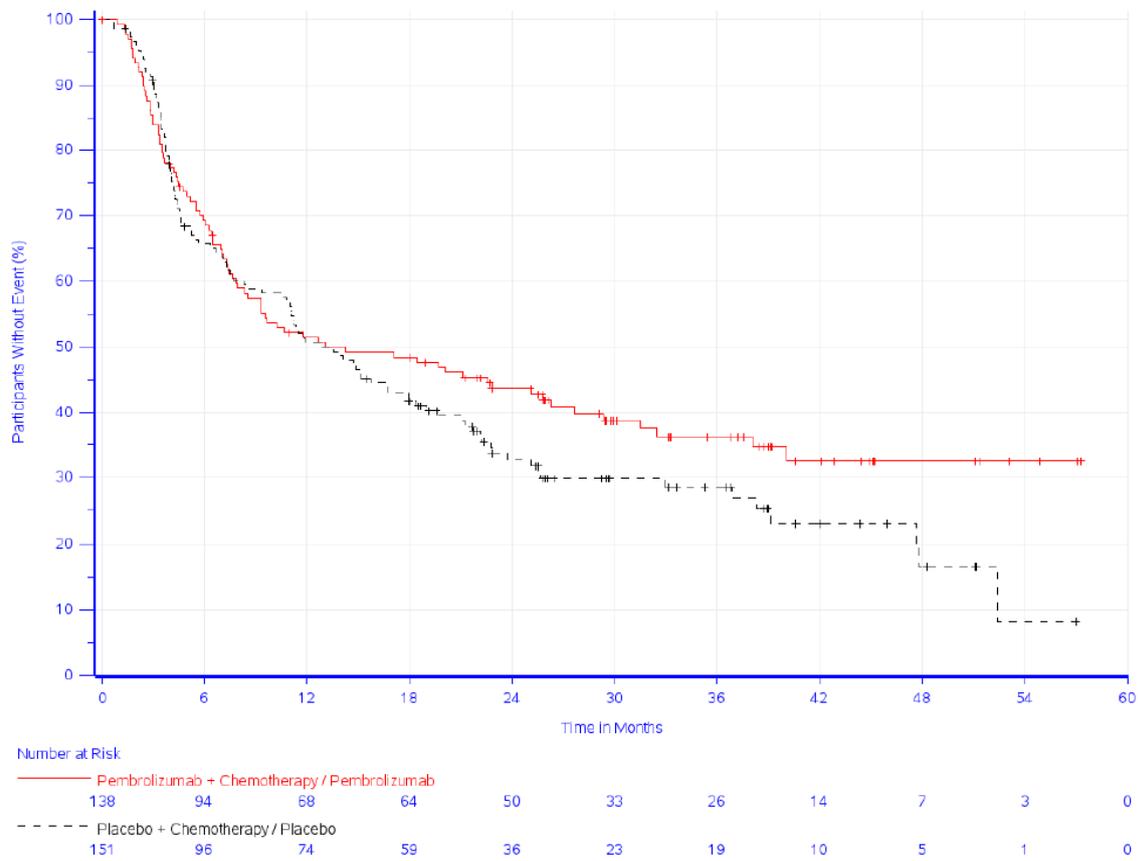


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (post-hoc adaptierte Analyse) (Studie KEYNOTE 671, Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ergebnisse (SOCs/PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
SOC^c		
PT^c		
KEYNOTE 671		
Gesamtrate UEs	137 (99,3)	148 (98,0)
Blood and lymphatic system disorders	61 (44,2)	72 (47,7)
Anaemia	59 (42,8)	68 (45,0)
Cardiac disorders	19 (13,8)	21 (13,9)
Ear and labyrinth disorders	11 (8,0)	11 (7,3)
Endocrine disorders	19 (13,8)	5 (3,3)
Hypothyroidism	11 (8,0)	3 (2,0)
Eye disorders	9 (6,5)	13 (8,6)
Gastrointestinal disorders	104 (75,4)	112 (74,2)
Constipation	51 (37,0)	54 (35,8)
Diarrhoea	35 (25,4)	30 (19,9)
Dyspepsia	5 (3,6)	12 (7,9)
Nausea	72 (52,2)	73 (48,3)
Stomatitis	9 (6,5)	14 (9,3)
Vomiting	26 (18,8)	21 (13,9)
General disorders and administration site conditions	87 (63,0)	75 (49,7)
Asthenia	17 (12,3)	22 (14,6)
Chest pain	14 (10,1)	6 (4,0)
Fatigue	47 (34,1)	30 (19,9)
Malaise	8 (5,8)	11 (7,3)
Oedema peripheral	19 (13,8)	7 (4,6)
Pyrexia	19 (13,8)	11 (7,3)
Infections and infestations	60 (43,5)	53 (35,1)
COVID-19	5 (3,6)	10 (6,6)
Pneumonia	10 (7,2)	17 (11,3)
Upper respiratory tract infection	10 (7,2)	6 (4,0)
Injury, poisoning and procedural complications	39 (28,3)	56 (37,1)
Procedural pain	11 (8,0)	20 (13,2)
Wound complication	7 (5,1)	14 (9,3)

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
Investigations	93 (67,4)	109 (72,2)
Alanine aminotransferase increased	27 (19,6)	17 (11,3)
Aspartate aminotransferase increased	19 (13,8)	16 (10,6)
Blood creatinine increased	26 (18,8)	22 (14,6)
Lymphocyte count decreased	12 (8,7)	13 (8,6)
Neutrophil count decreased	54 (39,1)	67 (44,4)
Platelet count decreased	20 (14,5)	35 (23,2)
Weight decreased	11 (8,0)	9 (6,0)
White blood cell count decreased	42 (30,4)	38 (25,2)
Metabolism and nutrition disorders	73 (52,9)	79 (52,3)
Decreased appetite	32 (23,2)	42 (27,8)
Hyperglycaemia	16 (11,6)	18 (11,9)
Hyperkalaemia	11 (8,0)	9 (6,0)
Hypokalaemia	10 (7,2)	17 (11,3)
Hypomagnesaemia	15 (10,9)	10 (6,6)
Hyponatraemia	12 (8,7)	13 (8,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (22,5)	45 (29,8)
Arthralgia	11 (8,0)	14 (9,3)
Nervous system disorders	48 (34,8)	57 (37,7)
Dizziness	15 (10,9)	15 (9,9)
Dysgeusia	7 (5,1)	10 (6,6)
Headache	10 (7,2)	9 (6,0)
Psychiatric disorders	21 (15,2)	18 (11,9)
Insomnia	16 (11,6)	10 (6,6)
Renal and urinary disorders	21 (15,2)	24 (15,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (57,2)	79 (52,3)
Cough	23 (16,7)	27 (17,9)
Dyspnoea	24 (17,4)	18 (11,9)
Hiccups	9 (6,5)	14 (9,3)
Pneumothorax	8 (5,8)	11 (7,3)

Tabelle 10: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
Productive cough	3 (2,2)	15 (9,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	67 (48,6)	48 (31,8)
Alopecia	15 (10,9)	12 (7,9)
Pruritus	20 (14,5)	8 (5,3)
Rash	22 (15,9)	13 (8,6)
Vascular disorders	22 (15,9)	27 (17,9)
Hypertension	11 (8,0)	10 (6,6)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie) c. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 11: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
KEYNOTE 671		
Gesamtrate SUEs	58 (42,0)	48 (31,8)
Cardiac disorders	9 (6,5)	4 (2,6)
General disorders and administration site conditions	11 (8,0)	2 (1,3)
Infections and infestations	16 (11,6)	15 (9,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (12,3)	12 (7,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>c. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen</p> <p>n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 12: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie SOC ^c PT ^c	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^b (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
KEYNOTE 671		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)	89 (64,5)	87 (57,6)
Blood and lymphatic system disorders	12 (8,7)	11 (7,3)
Anaemia	9 (6,5)	11 (7,3)
Cardiac disorders	9 (6,5)	5 (3,3)
Gastrointestinal disorders	9 (6,5)	6 (4,0)
General disorders and administration site conditions	14 (10,1)	6 (4,0)
Infections and infestations	15 (10,9)	19 (12,6)
Investigations	44 (31,9)	46 (30,5)
Neutrophil count decreased	30 (21,7)	33 (21,9)
Platelet count decreased	7 (5,1)	11 (7,3)
White blood cell count decreased	8 (5,8)	10 (6,6)
Metabolism and nutrition disorders	16 (11,6)	15 (9,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (13,8)	14 (9,3)
Vascular disorders	8 (5,8)	10 (6,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>c. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE 671		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	37 (26,8)	26 (17,2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1,4)	0 (0)
Anaemia	2 (1,4)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,7)	1 (0,7)
Acute myocardial infarction	0 (0)	1 (0,7)
Myocarditis	1 (0,7)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	0 (0)	1 (0,7)
Hypoacusis	0 (0)	1 (0,7)
Endocrine disorders	1 (0,7)	0 (0)
Hypophysitis	1 (0,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,7)	2 (1,3)
Nausea	0 (0)	1 (0,7)
Oesophagitis	0 (0)	1 (0,7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0,7)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	3 (2,2)	3 (2,0)
Malaise	0 (0)	2 (1,3)
Death	1 (0,7)	0 (0)
Face oedema	1 (0,7)	0 (0)
Fatigue	0 (0)	1 (0,7)
Generalised oedema	1 (0,7)	0 (0)
Sudden cardiac death	1 (0,7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,7)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (0,7)	0 (0)
Infections and infestations	3 (2,2)	4 (2,6)
COVID-19	1 (0,7)	0 (0)
Hepatitis A	0 (0)	1 (0,7)
Hepatitis C	0 (0)	1 (0,7)
Pneumonia	1 (0,7)	0 (0)
Pneumonia bacterial	1 (0,7)	0 (0)

Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
Septic shock	1 (0,7)	0 (0)
Staphylococcal sepsis	0 (0)	1 (0,7)
Subcutaneous abscess	0 (0)	1 (0,7)
Systemic infection	0 (0)	1 (0,7)
Investigations	7 (5,1)	8 (5,3)
Neutrophil count decreased	2 (1,4)	4 (2,6)
Alanine aminotransferase increased	3 (2,2)	1 (0,7)
Aspartate aminotransferase increased	3 (2,2)	1 (0,7)
Blood creatinine increased	1 (0,7)	1 (0,7)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0,7)	0 (0)
Platelet count decreased	0 (0)	1 (0,7)
Weight decreased	0 (0)	1 (0,7)
White blood cell count decreased	1 (0,7)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,7)	0 (0)
Acute leukaemia	1 (0,7)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (2,2)	4 (2,6)
Neuropathy peripheral	2 (1,4)	0 (0)
Cerebral haemorrhage	0 (0)	1 (0,7)
Cerebrovascular accident	1 (0,7)	0 (0)
Dizziness	0 (0)	1 (0,7)
Ischaemic cerebral infarction	0 (0)	1 (0,7)
Syncope	0 (0)	1 (0,7)
Renal and urinary disorders	4 (2,9)	4 (2,6)
Renal failure	1 (0,7)	2 (1,3)
Acute kidney injury	1 (0,7)	1 (0,7)
Renal injury	1 (0,7)	1 (0,7)
Chronic kidney disease	1 (0,7)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (8,0)	3 (2,0)
Interstitial lung disease	2 (1,4)	1 (0,7)
Pulmonary embolism	1 (0,7)	1 (0,7)

Tabelle 13: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) (Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) N = 138	Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant) N = 151
Respiratory failure	2 (1,4)	0 (0)
Acute respiratory failure	0 (0)	1 (0,7)
Dyspnoea	1 (0,7)	0 (0)
Immune-mediated lung disease	1 (0,7)	0 (0)
Organising pneumonia	1 (0,7)	0 (0)
Pleural effusion	1 (0,7)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,7)	0 (0)
Pulmonary haemorrhage	1 (0,7)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	1 (0,7)
Rash	0 (0)	1 (0,7)
Vascular disorders	1 (0,7)	0 (0)
Hypertension	1 (0,7)	0 (0)

a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)
b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Stellungnahmen des pU übernommen

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C Ergebnis und Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
 Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)
 vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
 (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer Tumor-PD-L1 Expression < 1 %)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant)		Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)		Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Pembrolizumab (adjuvant) vs. Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^a (neoadjuvant) + Placebo (adjuvant)
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE 671					
Mortalität					
Gesamtüberleben	138	n. e. [41,4; n. b.] 52 (37,7) ^c	151	47,5 [36,9; 53,7] 61 (40,4) ^c	0,91 [0,63; 1,32]; 0,618
<p>a. Cisplatin + Gemcitabin (bei plattenepithelialer Histologie) oder Cisplatin + Pemetrexed (bei nicht-plattenepithelialer Histologie)</p> <p>b. Effekt, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, unklar, ob eine Stratifizierung wie in Modul 4 des pU beschrieben (Stratifizierungsfaktoren: Tumorstadium [II vs. III], PD-L1-Status [TPS < 50 % vs. TPS ≥ 50 %], Histologie [Plattenepithel vs. Nichtplattenepithel] und Region [Ostasien vs. Nichtostasien], mit präspezifizierter Zusammenfassung [je nach Endpunkt, siehe Modul 4 des pU] von Ausprägungen aufgrund einer geringen Anzahl von Ereignissen) auch hier verwendet wurde; p-Wert: Wald-Test</p> <p>c. Darin enthalten ist in beiden Armen jeweils 1 Patientin oder Patient, die oder der vor dem Versterben die Einwilligungserklärung zurückgezogen hatte; es ist unklar, warum diese beiden Patientinnen oder Patienten in die Auswertung eingegangen sind.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score</p>					

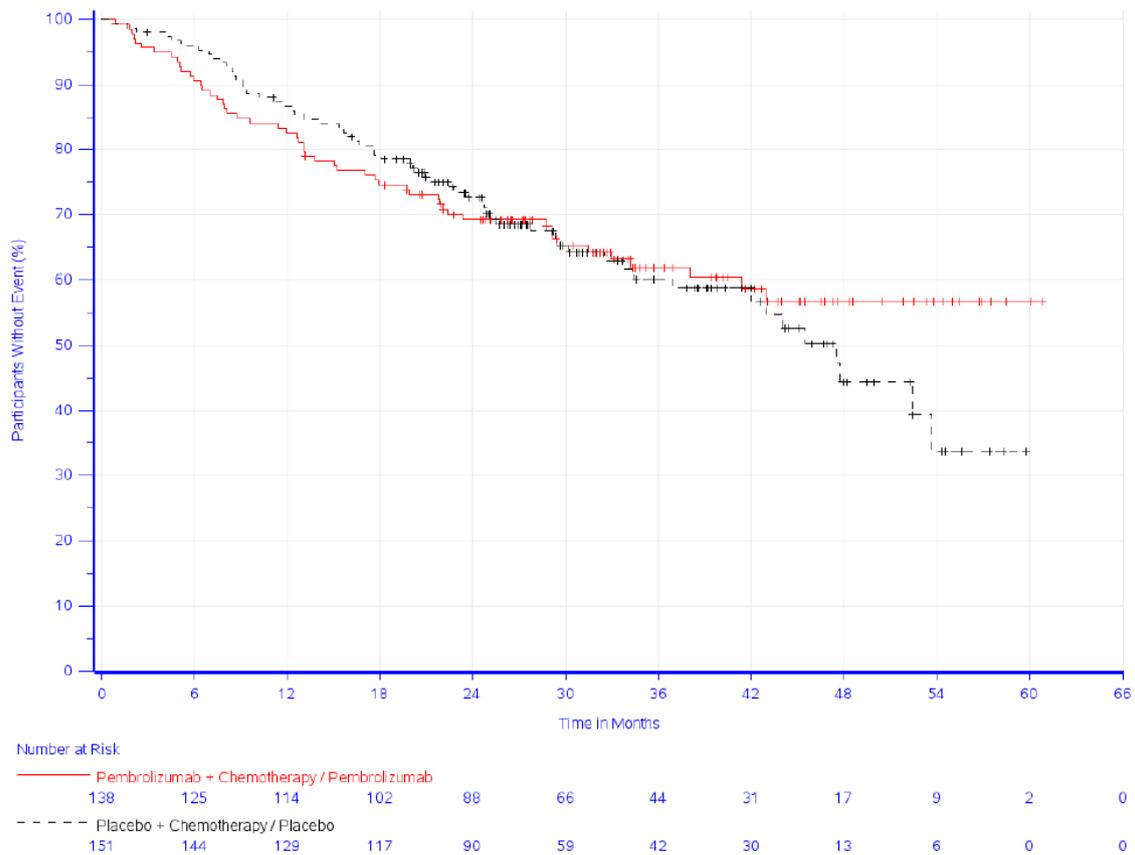


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben (Studie KEYNOTE 671, Patientinnen und Patienten mit einer Tumorzell-PD-L1 Expression < 1 %)