



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2024

**Stellungnahme zu einem Verfahren der
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvant,
nach platinhaltiger Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. August 2024

Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1058

IQWiG Berichte Nr. 1830

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab (Keytruda®)
 - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - 4.2. Studien
 - 4.3. Endpunkte
 - 4.3.1. Überlebenszeit
 - 4.3.2. Morbidität
 - 4.3.2.1. Krankheitsfreies Überleben
 - 4.3.2.2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 - 4.3.2.3. Nebenwirkungen
 - 4.3.3. Nebenwirkungen
 - 4.4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zum Einsatz beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Pembrolizumab ist jetzt zugelassen in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Beobachtendes Abwarten	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Nach primärer Resektion ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Beobachtendes Abwarten‘ angemessen, mit Ausnahme von Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$. Hier ist ein Vergleich mit Atezolizumab sinnvoll.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-091, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab adjuvant gegenüber Placebo.
- Die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab führte zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert. Der häufigere Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Placebo-Arm bei rezidierten Pat. kann die Analyse der Gesamtüberlebenszeit beeinflussen.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Chemotherapie + Pembrolizumab den Grad A (Skala A (hoch) – C (niedrig)).
- Pembrolizumab wird in dieser Indikation nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Pembrolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC und hohem Rezidivrisiko.

2. Einleitung

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen.

Das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wird heute in zahlreiche, biologisch unterschiedliche Entitäten mit eigenen Behandlungskonzepten eingeteilt. Die Prognose der Pat. wird u. a. vom Stadium, dem molekularen Subtyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität bestimmt.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) haben in frühen und in einem Teil der fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch [1-3].

3. Stand des Wissens

Früherer Standard beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko war die adjuvante Platin-basierte Chemotherapie. Sie führte in einer Metaanalyse von 34 Studien mit unterschiedlichen Chemotherapie-Protokollen zu einer Verbesserung der 5-Jahresüberlebensrate um 5% absolut [4]. Nach Einführung der Immuntherapie wurde sie ergänzt durch die zeitlich begrenzte, adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Die Bedeutung der Expression von PD-L1 bestimmt die unterschiedlichen Zulassungsindikationen, ist aber abschließend nicht konsistent beantwortet [5].

Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab bei Pat. mit resezierbarem NSCLC und hohem Rezidivrisiko

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
KEYNOTE-091 [6, 7],	NSCLC, Stadien IB - IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1177	42,0 vs 53,6 0,76 ⁷ p = 0,0014	
KEYNOTE-091 Dossier	NSCLC, Stadien II, IIIA	Placebo	Pembrolizumab	1010	40,5 vs 53,8 0,76 p = 0,003	n.e. vs n.e. 0,79 p = 0,064

¹ N - Anzahl Patienten; ² pCR – pathohistologische Komplettremission in %; ³ EFÜ – ereignisfreie Überlebenszeit, Median in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, Median in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.e. – nicht erreicht;

Auf der Basis der Daten wurde Pembrolizumab in der adjuvanten Therapie des NSCLC im Januar 2023 von der FDA und im Oktober 2023 von der EMA zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht weitgehend dem aktuellen Therapiestandard. Standard für Pat. mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ist die adjuvante Therapie mit Atezolizumab. Der Zusatznutzen für Atezolizumab war vom G-BA mit ‚nicht quantifizierbar‘ festgelegt worden.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie PEARLS/KEYNOTE-091, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen:

Stadium IB	11,6%
Stadium II	57,2%
Stadium III	31,0%

Pembrolizumab wurde über max. 18 Zyklen und bis zu 1 Jahre appliziert. Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal und auf Kongressen publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden sekundären Endpunkte von KEYNOTE-091. Hier zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Pembrolizumab mit einer HR von 0,76 und einem p-Wert von 0,064. Relevant sind Details der Auswertung: In der Kaplan-Meier-Kurve separieren sich die beiden Studienarme nach 12 Monaten, Pembrolizumab liegt kontinuierlich oberhalb des Placebo-Arms.

Die Analyse der Überlebenszeit wird durch die Folgetherapien beeinflusst. Hier zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten 31,8% der Pat. im Kontrollarm gegenüber nur 11,0% im Pembrolizumab-Arm. Die Rate von Pat. mit Docetaxel-Folgetherapie war höher im Pembrolizumab-Arm: 6,8 vs 2,8%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben (KFÜ)

Das ereignisfreie Überleben war der primäre Endpunkt von KEYNOTE-091. Es wurde im Pembrolizumab-Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,76 in der Gesamtpopulation verbessert.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurden die validierten Fragebögen E-ORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13 und EQ-5D eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Pembrolizumab signifikant gesteigert: 34,1% vs 25,8%, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [7]

Adverse Events Summary (As-Treated Population)

Adverse Events			Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions ^b		
Adverse Events, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)	Immune-Mediated AEs and Infusion Reactions, n (%)	Pembrolizumab (n = 580)	Placebo (n = 581)
Any grade	556 (95.9)	529 (91.0)	Any grade	227 (39.1)	76 (13.1)
Grade 3–5	198 (34.1)	150 (25.8)	Grade 3–5	46 (7.9)	11 (1.9)
Led to treatment discontinuation	116 (20.0)	34 (5.9)	Occurring in ≥1% of patients in either treatment group		
Led to death	11 (1.9)	6 (1.0)	Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.6)
Treatment-related AEs	436 (75.2)	305 (52.5)	Hyperthyroidism	62 (10.7)	17 (2.9)
Grade 3–5 ^a	89 (15.3)	25 (4.3)	Pneumonitis	40 (6.9)	17 (2.9)
AEs of any cause occurring in ≥15% of patients in either treatment group			Severe skin reactions	16 (2.8)	4 (0.7)
Increased weight	132 (22.8)	168 (28.9)	Colitis	14 (2.4)	5 (0.9)
Pruritus	125 (21.6)	74 (12.7)	Adrenal insufficiency	10 (1.7)	0
Hypothyroidism	120 (20.7)	27 (4.6)	Hepatitis	9 (1.6)	4 (0.7)
Arthralgia	107 (18.4)	72 (12.4)	Hypophysitis	7 (1.2)	0
Diarrhea	106 (18.3)	83 (14.3)	Thyroiditis	6 (1.0)	1 (0.2)
Fatigue	96 (16.6)	89 (15.3)			
Cough	87 (15.0)	98 (16.9)			

^aGrade 5 treatment-related AEs in pembro group (n = 4): myocarditis (n = 2), cardiogenic shock, pneumonia, septic shock, sudden death (n = 1 each); none in placebo group. ^bImmune-mediated AEs and infusion reactions were based on a list of preferred terms intended to capture known risks of pembrolizumab and were considered regardless of attribution to study treatment by the investigator. Data cutoff date: January 24, 2023.

Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Pembrolizumab bei 20,0%, im Kontrollarm bei 5,9%.

4. 4. Bericht des IQWiG

Im IQWiG Bericht findet wieder eine Aufrechnung von Nebenwirkungen gegenüber krankheitsfreiem Überleben statt, hier fehlt eine validierte methodische Systematik.

Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Pembrolizumab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [8].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab NSCLC adjuvant A

6. Kombinationstherapie

Pembrolizumab wird als Monotherapie eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nach Platin-basierter Chemotherapie führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abwartendes Verhalten ist eine angemessene Vergleichstherapie. Für Pat. mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ ist auch Atezolizumab als Vergleich geeignet. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor ist in dieser Indikation zugelassen, wurde auch vom G-BA mit der Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens bewertet.

Endpunkte

Geeignete Endpunkte in Studien zur adjuvanten Therapie sind krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben. Ersterer Endpunkt wurde in KEYNOTE-091 verwendet, ergänzend wäre eine Auswertung zum ereignisfreien Überleben sinnvoll und hilfreich.

Beim Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ fand sich ein numerischer, aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen. Hier zeigt sich möglicherweise der Einfluss effektiver Rezidivtherapie. Insbesondere Immuncheckpoint-Inhibitoren wurden im Placebo-Arm viel häufiger als im Pembrolizumab-Arm eingesetzt. Da Immuncheckpoint-Inhibitoren in dieser Indikation die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängern, ist die Bewertung des Einflusses von adjuvanten Pembrolizumab auf die Gesamtüberlebenszeit nur eingeschränkt auswertbar.

Subpopulationen

Kritisch ist derzeit die Diskussion zur Wertigkeit eines Schwellenwertes bei der PD-L1 Expression. In KEYNOTE-091 ergab die Auswertung der Subpopulationen einen signifikanten Unterschied zugunsten von Pembrolizumab bei Pat. mit einer PD-L1-Expression zwischen 1% und $< 50\%$, nicht bei Pat. mit PD-L1 $\geq 50\%$, ebenfalls nicht bei Pat. mit einer PD-L1 Expression $< 1\%$. Die Inkonsistenz stellt die Stabilität und die Wertigkeit dieses Markers erneut infrage.

Nebenwirkungen

Bei der Analyse der Nebenwirkungen fand sich das für Immuncheckpoint-Inhibitoren inzwischen bekannte Profil. Auch die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen stimmt mit den Erfahrungen aus der adjuvanten Immuntherapie bei anderen Tumorentitäten gut überein.

Die Ergebnisse von KEYNOTE-091 etablieren Pembrolizumab als adjuvante Immuntherapie bei Pat. mit resektablem NSCLC und hohem Rezidivrisiko.

7. Literatur

1. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
2. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, November 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>

3. Non-small lung cancer, Version 5.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
4. Douillard JY, Tribodet H, Aubert D et al.: Cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer. Subgroup analysis of the lung adjuvant cisplatin evaluation. J Thorac Oncol 5:220-228, 2010. PMID: 20027124
5. Felip E, Altorki N, Zhou C et al.: Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. IMpower010 Investigators. Lancet 398:1344-1357, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02098-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02098-5)
6. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S et al.: Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 23:1274-1286, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
7. Besse B, Havel L, Peters S et al.: Updated results from PEARLS/KEYNOTE-091. Ann Oncol 20 (suppl_1): 100589-100589, 2023. DOI: [10.1016/j.ion.2023.10.0589](https://doi.org/10.1016/j.ion.2023.10.0589) [ESMO Immuno-Oncology Congress 2023 | OncologyPRO](#)
8. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Jürgen Behr (Med. Klinik V, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern, München), PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), PD Dr. Martin Faehling (Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Esslingen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg) und Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München) erarbeitet.