



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, neoadjuvant und adjuvant,  
Monotherapie oder in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. August 2024

Vorgangsnummer 2024-05-01-D-1059

**IQWiG Berichte Nr. 1883**

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. Ereignisfreies Überleben / Remissionsrate
      - 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
PD-L1 Expression $\geq 1\%$	Neoadjuvante Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von BSC	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
PD-L1 Expression $< 1\%$	Neoadjuvante Chemotherapie oder simultane Strahlenchemotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- In der aktuellen Situation einer Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC gibt es mehrere, zweckmäßige Vergleichstherapien. Dazu gehört die neoadjuvante, Platin-basierte Chemotherapie entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Die vom G-BA festgelegte ZVT mit Nivolumab ist aufgrund der Schwächen der hier zugrundeliegenden Zulassungsstudie nicht als alleinige ZVT geeignet.
- Die Bildung von Subpopulationen auf der Basis einer PD-L1-Expression  $< > 1\%$  ist umstritten.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-617, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab neoadjuvant/adjuvant in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie versus Chemotherapie + Placebo.
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur Verlängerung des ereignisfreien Überlebens, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Erhöhung der Überlebensrate nach 48 Monaten.
- Die Rate unerwünschter Ereignisse wurde durch Pembrolizumab nicht 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 regelhaft in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie, aber nicht in Kombination mit ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

Die neoadjuvante/adjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist ein neuer Standard in der Therapie von Pat. mit resektablem NSCLC in den Stadien II, IIIA und IIIB. Die vorliegenden Daten zu Pembrolizumab bestätigen, dass es sich hier um einen Substanzklasseneffekt handelt.

## 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

Aktuell ändern sich die Konzepte beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko durch Integration perioperativer, systemischer Therapie.

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].

Der Stellenwert der neoadjuvanten, systemischen Therapie ändert sich aktuell. Bezüglich der alleinigen, Platin-basierten Chemotherapie galt früher, dass die Induktionschemotherapie einen günstigen Einfluss auf das Ansprechen, das mediastinale Downstaging, und die Rate pathologischer Komplettremissionen der mediastinalen Lymphknoten hat, aber die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit nicht signifikant verlängern [6, 7]. Konzeptionell hat die neoadjuvante Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren den Vorteil, dass zu diesem Zeitpunkt keine potenziell immunsuppressiven Maßnahmen durchgeführt wurden und dass eine breite T-Zell-Stimulation durch den Tumor erfolgen kann. Jetzt wird die neoadjuvante Therapie als Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Platin-basierter Therapie empfohlen. Zugelassen ist Nivolumab in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie [8].

Daten zum Einsatz von Pembrolizumab in der perioperativen 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 <sup>1</sup>	pCR <sup>2</sup>	EFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
KEY-NOTE-617 [9], Dosierer	NSCLC, Stadien II, IIIA, IIIB	Chemotherapie	Chemotherapie + Pembrolizumab	797	4,0 vs 18,1 <sup>6</sup> p < 0,001	18,3 vs 47,2 0,59 <sup>7</sup> p < 0,001	52,4 vs n.e. 0,72 p = 0,011

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

Auf der Basis der Daten wurde Pembrolizumab in der neoadjuvanten/adjuvanten Therapie des NSCLC im Oktober 2023 von der FDA und im März 2024 von der EMA zugelassen.

#### **4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab**

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise dem Therapiestandard. Unabhängig vom PD-L1-Status wird in der adjuvanten Therapie die Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren entsprechend dem Zulassungsstatus empfohlen.

Wir weisen hier – wie auch in unserer Stellungnahme zum Verfahren 2023-08-01-D-966 - daraufhin, dass die hier für weite Teile des Verfahrens festgelegte Studie CheckMate 816 ohne Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt worden war. Der Zusatznutzen war vom G-BA mit ‚nicht quantifizierbar‘ festgelegt worden.

##### **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie KEYNOTE-617, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Stadienverteilung ist folgendermaßen:

Stadium II	30%
Stadium III	70%

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6].

##### **4. 3. Endpunkte**

###### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der beiden koprimary Endpunkte von KEYNOTE-617. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab. Relevant sind Details der Auswertung: In der Kaplan-Meier-Kurve separieren sich die beiden Studienarme zunehmend nach etwa 18 Monaten.

###### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben (EFÜ) / Rate pathohistologischer Komplettremissionen (pCR)**

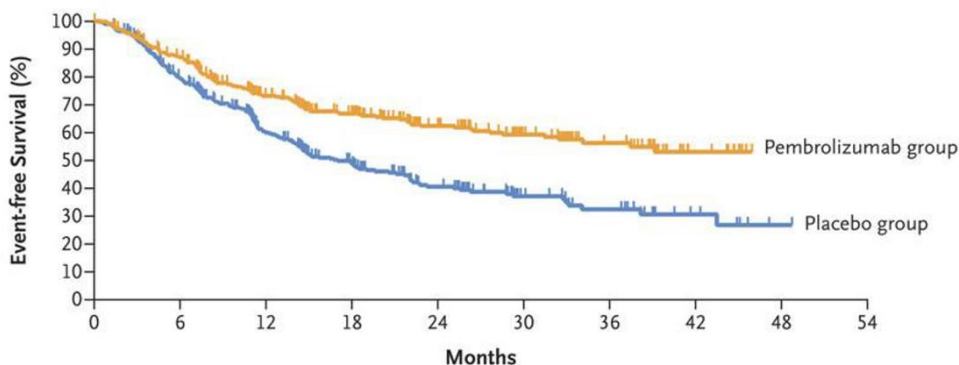
Das ereignisfreie Überleben war koprimary Endpunkt von KEYNOTE-617. Es wurde im Pembrolizumab-Arm gegenüber der alleinigen Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,59 in der Gesamtpopulation verbessert. Die Wirksamkeit wird u. a. vom PD-L1-Status beeinflusst, siehe Abbildung 1.

Die Rate pathohistologischer Komplettremissionen wurde in der Gesamtpopulation um den Faktor 4 gesteigert.

Relevant für die Zulassung von Pembrolizumab in der neoadjuvanten Therapie war die Analyse der präspezifizierten Parameter, siehe Abbildung 1.

**Abbildung 1: Ereignisfreies Überleben [6]**

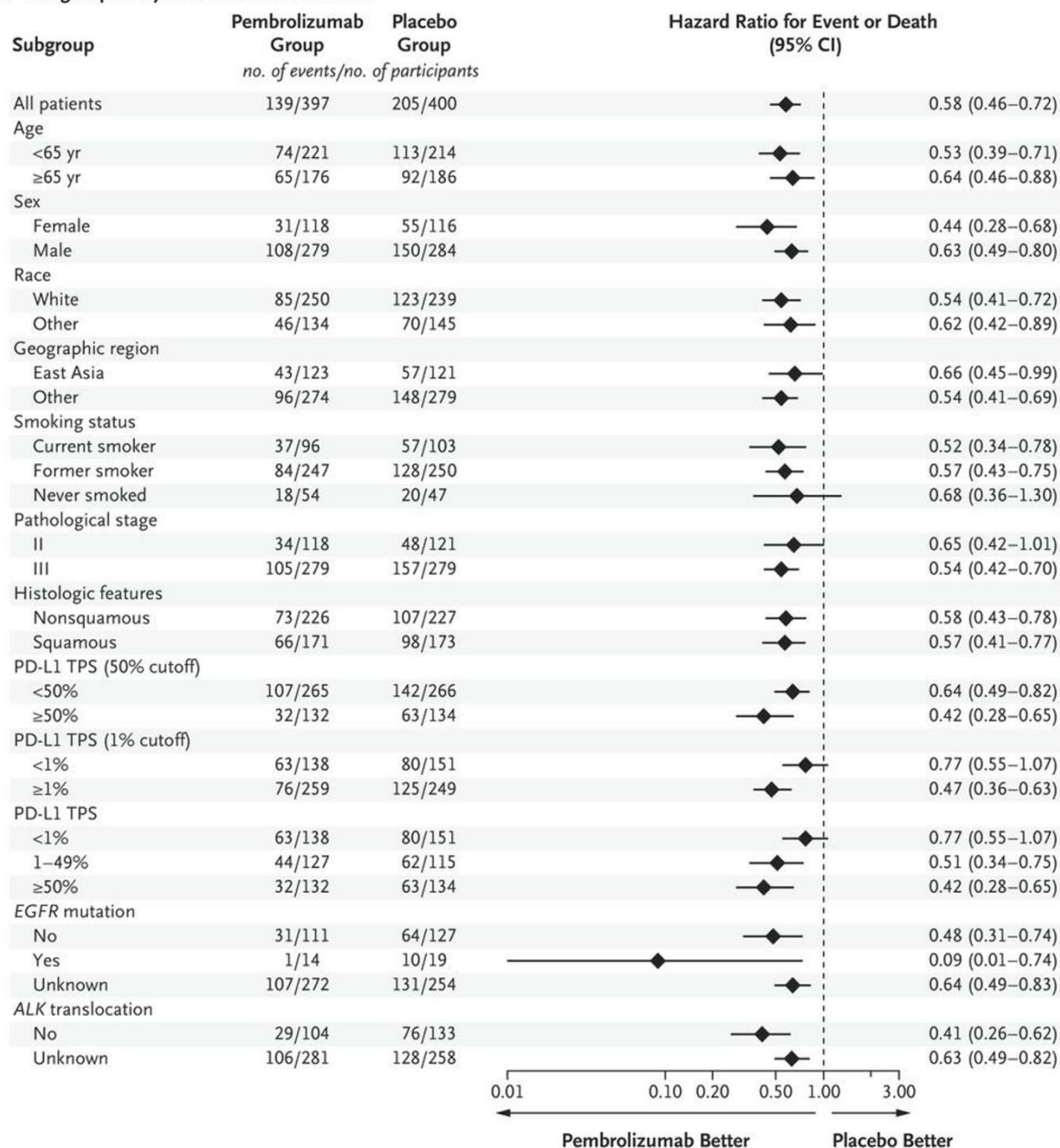
**A Event-free Survival**



**No. at Risk**

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Pembrolizumab group	397	330	236	172	117	72	42	11	0	0
Placebo group	400	294	183	124	74	38	24	9	1	0

**B Subgroup Analysis of Event-free Survival**



Hier zeigten sich Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab beim Stadium III gegenüber dem Stadium II und bei Pat. mit höherer Expression von PD-L1.

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

Zur Analyse von Lebensqualität und Patient-Reported Outcome wurde der validierte Fragebogen E-ORTC QLQ-C30 eingesetzt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wurde durch die Hinzunahme von Pembrolizumab nicht signifikant erhöht, siehe Tabelle 3. Die Rate nebenwirkungsbedingter Therapieabbrüche lag unter Pembrolizumab bei 12,6%, im Kontrollarm bei 5,3%.

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]**

Event	Pembrolizumab Group (N=396)		Placebo Group (N=399)	
	Any Grade	Grade 3–4	Any Grade	Grade 3–4
Nausea	215 (54.3)	8 (2.0)	204 (51.1)	6 (1.5)
Neutrophil count decreased	167 (42.2)	82 (20.7)	167 (41.9)	78 (19.5)
Anemia	143 (36.1)	29 (7.3)	135 (33.8)	22 (5.5)
White blood cell count decreased	111 (28.0)	21 (5.3)	98 (24.6)	22 (5.5)
Fatigue	108 (27.3)	6 (1.5)	94 (23.6)	3 (0.8)
Constipation	106 (26.8)	3 (0.8)	100 (25.1)	0
Decreased appetite	91 (23.0)	6 (1.5)	88 (22.1)	0
Vomiting	75 (18.9)	4 (1.0)	58 (14.5)	1 (0.3)
Platelet count decreased	74 (18.7)	20 (5.1)	74 (18.5)	24 (6.0)
Blood creatinine increased	56 (14.1)	3 (0.8)	48 (12.0)	0
Diarrhea	52 (13.1)	6 (1.5)	56 (14.0)	3 (0.8)
Alanine aminotransferase increased	51 (12.9)	7 (1.8)	31 (7.8)	4 (1.0)
Asthenia	45 (11.4)	4 (1.0)	55 (13.8)	2 (0.5)
Rash	45 (11.4)	3 (0.8)	26 (6.5)	0
Alopecia	40 (10.1)	0	40 (10.0)	1 (0.3)

Im Pembrolizumab-Arm starben 13 Pat. in den 90 Tagen nach der Operation, im Kontrollarm verstarben 5 Pat.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschäftigt sich vor allem mit methodischen Aspekten fehlender Daten zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT.

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 [11].

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab NSCLC neoadjuvant und adjuvant A

## 6. Kombinationstherapie

Pembrolizumab wird in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie eingesetzt. Keines der in Kombination eingesetzten Arzneimittel gehört zu den „neuen“ Arzneimitteln, die im Rahmen des AMNOG-Verfahrens bewertet wurden.

## 7. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombination Pembrolizumab mit Platin-basierter Chemotherapie führte gegenüber einer alleinigen, neoadjuvanten Chemotherapie zur signifikanten Steigerung der Rate pathohistologischer Komplettremissionen, zur signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ein optimales Studiendesign zum Wert eines neuen Immuncheckpoint-Inhibitors in der perioperativen Therapie beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko hätte mehrere Kontrollarme:

1. Neoadjuvante Chemotherapie, keine adjuvante Therapie
2. Keine neoadjuvante Therapie, adjuvante Immunchemotherapie
3. Neoadjuvante Immunchemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor A, keine adjuvante Therapie
4. Neoadjuvante Immunchemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor A, adjuvante Immuntherapie

Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für die erste, ‚saubere‘ Option entschieden. Wir halten das für gerechtfertigt. Die vom G-BA festgelegte, vierte Option hat einige Schwächen, die im Rahmen der Nutzenbewertung zur Studie CheckMate 816 diskutiert wurden und zur Festlegung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens seitens des G-BA führten.

### Plausibilität der Ergebnisse

Inzwischen liegen Daten von drei randomisierten Studien zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der perioperativen Therapie des resektablen NSCLC vor. Insbesondere die Daten zu Nivolumab [12] und zu Durvalumab sind den hier diskutierten Ergebnisse von KEYNOTE-617 sehr ähnlich.

### Subpopulationen

Kritisch ist derzeit die Diskussion zur Wertigkeit eines Schwellenwertes bei einer PD-L1 Expression <1%. Die Hazard Ratio für das ereignisfreie Überleben verbessert sich mit zunehmender Expression von PD-L1, liegt aber auch bei Pat. mit niedriger Expression von PD-L1 bei 0,77. Die Zulassungsstudie war nicht auf einen Unterschied in dieser Subpopulation gepowert. Es ist schwierig, diesen Pat. die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorzuenthalten.

Die Ergebnisse von KEYNOTE-617 unterstützen die Änderung des Therapiestandards beim resektablen NSCLC mit hohem Rezidivrisiko in Richtung der Integration einer perioperativen Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

## 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](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. Felip E, Rosell R, Maestre JA et al.: Preoperative Chemotherapy Plus Surgery Versus Surgery Plus Adjuvant Chemotherapy Versus Surgery Alone in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 28:3138-3145, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.27.6204](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.6204)
7. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group\*: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet 383: 1561–1571, 2014. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)62159-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5)
8. Forde PM, Spicer J, Lu S et al.: Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med 386:1973-1985, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170)
9. Wakelee H, Liberman M, Kato et al.: Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:491-503, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2302983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302983)
10. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al.: Perioperative Durvalumab for Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 389:1672-1684, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2304875](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304875)
11. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
12. Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al., CheckMate 77T Investigators: Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 May 16;390(19):1756-1769. DOI: [10.1056/NEJMoa2311926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311926).

*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.*