

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weisinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Dezember 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab

(neues Anwendungsgebiet, nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Zweitlinie)

veröffentlicht am 15. November 2016

Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251

IQWiG Bericht Nr. 459

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. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist ein weiteres Verfahren zur Immuntherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Pembrolizumab ist nach Nivolumab der zweite PD-1-Inhibitor, der bei dieser Krankheitsentität zugelassen wurde. Die Behandlung mit Pembrolizumab ist indiziert ab der Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC und Nachweis einer PD-L1-Expression auf >1% der Tumorzellen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Fest-

legung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
für Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab geeignet	<ul style="list-style-type: none"> • Doxetaxel oder • Pemetrexed (außer bei plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab (bei plattenepithelialer Histologie) 	erheblich	Hinweis	beträchtlich	Hinweis
für Docetaxel, Pemetrexed, oder Nivolumab nicht geeignet	Best Supportive Care	keine Aussage möglich		nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Grundlage der Nutzenbewertung ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Docetaxel. Einschlusskriterien waren u. a. guter Allgemeinzustand und Expression von PD-L1 auf $\geq 1\%$ der Tumorzellen.
- Pembrolizumab führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,71; Median 1,9 Monate) und zu einer Verdopplung der Remissionsrate. Pembrolizumab hat keinen signifikanten Einfluss auf die Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit oder die Linderung krankheitsbezogener Symptomatik.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen unter Pembrolizumab ist mit 13% deutlich und klinisch relevant niedriger als unter Docetaxel mit 35%.
- Die Daten zur Lebensqualität sind unvollständig und unübersichtlich.
- Daten zum Vergleich von Pembrolizumab versus Best Supportive Care bei Patienten, die nicht für eine Chemotherapie, eine gezielte Therapie oder Nivolumab geeignet sind, liegen nicht vor.

In der klinischen Realität haben wir jetzt in der Zweitlinientherapie von NSCLC-Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ die Wahl zwischen Pembrolizumab und Nivolumab. Beide sind wirksamer und vor allem auch besser verträglich als Docetaxel in Mono- oder Kombinationstherapie. Die Situation wird sich erneut ändern, wenn neue Daten zur überlegenen Wirksamkeit von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie von Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ zu einer Zulassung in dieser Indikation führen.

2. Einleitung

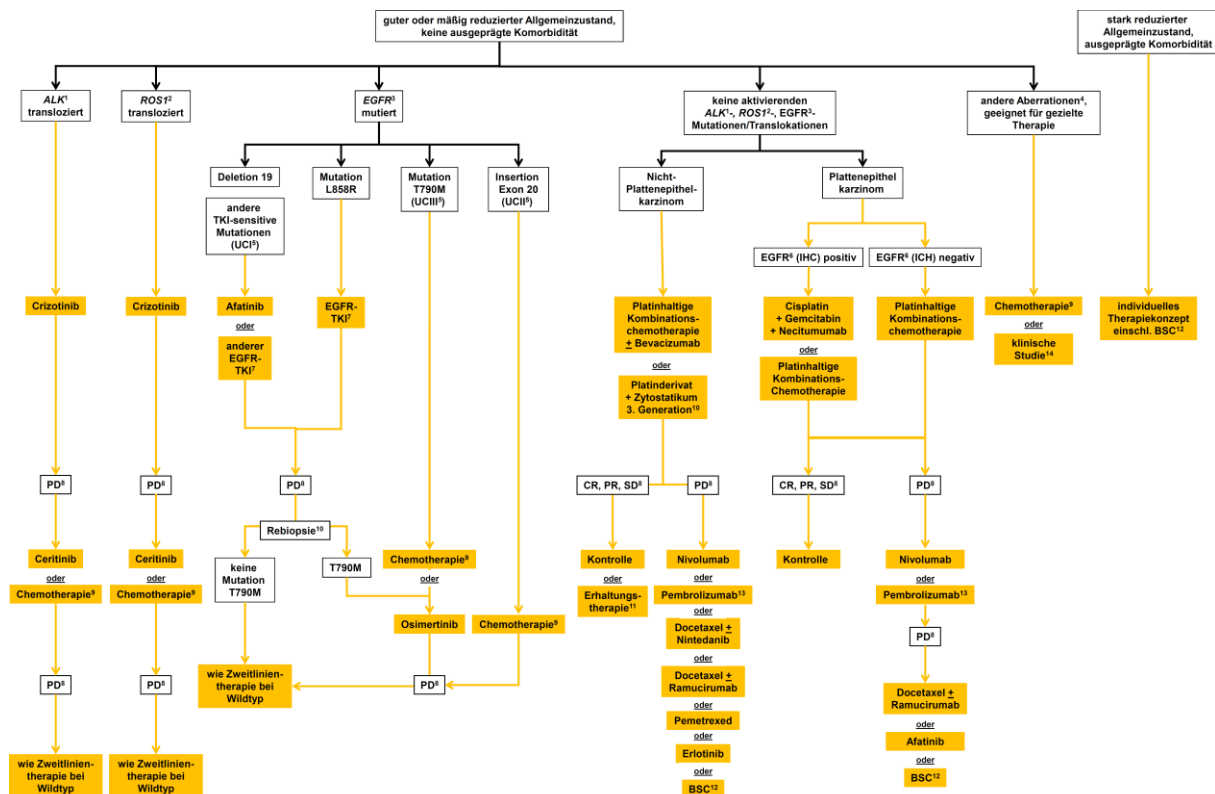
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für das Jahr 2016 auf insgesamt 55.300 geschätzt [1]. Das mediane Erkrankungsalter liegt für Frauen bei 68, für Männer bei 70 Jahren. Die Mortalität ist bei Patienten mit Lungenkrebs hoch. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten liegen für Frauen bei 21%, für Männer bei 16% [1].

Bei Männern ist das Lungenkarzinom für 25% aller krebsspezifischen Todesfälle verantwortlich und liegt damit mit weitem Abstand an erster Stelle der krebsspezifischen Mortalität.

3. Stand des Wissens

Therapieentscheidende Parameter sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 2 dargestellt [2].

Abbildung 2: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms



Legende: ¹ALK – Gen der Anaplastic Lymphoma Kinase; ²ROS1 – Gen der Protoonkogen Tyrosinproteinkinase ROS; ³EGFR – Gen des Epidermal Growth Factor Receptor; ⁴andere genetische Aberrationen – BRAF, RET, MET, HER2; ⁵UC – un-common mutations, UC I – Punktmutationen oder Duplikationen in den Exonen 18-21, UC II – Mutation T790M im Exon 20 allein oder in Kombination mit anderen Mutationen, UC III – Exon 20 Insertionen; ⁶EGFR – Expression mittels Immunhistochemie (IHC); ⁷EGFR-TKI – Afatinib, Erlotinib, Gefitinib; ⁸CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁹Chemotherapie – wie bei Patienten ohne aktivierende ALK1, ROS1 oder EGFR-Mutationen; ¹⁰Zytostatikum 3. Generation – Gemcitabin, Pemetrexed, Taxane, Vinorelbin; ¹¹Erhaltungstherapie – Bevacizumab bei Nicht-Plattenepithelkarzinom und nach Vorbehandlung mit Bevacizumab; Pemetrexed bei Adenokarzinom und nach Vorbehandlung mit Pemetrexed; ¹²BSC – Best Supportive Care; ¹³bei Nachweis einer PD-L1 Expression auf mindestens 1% der Tumorzellen; ¹⁴klinische Studie – die Teilnahme an klinischen Studien wird in allen Behandlungssituationen empfohlen; hier bestehen aktuell eine besonders große Unsicherheit und ein ungedeckter medizinischer Bedarf;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in gutem Allgemeinzustand kann eine Zweitlinientherapie zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, nach Chemotherapie

Erstautor /	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³	ÜL ⁵
-------------	-----------	-----------	---------------	----------------	-----------------	------------------	-----------------

Jahr						(HR ⁴)	(HR ⁴)
Shepherd, 2000 [3]	NSCLC ⁶	Best Supportive Care	Docetaxel	104	0 vs 7,7 ⁷	1,5 vs 2,4 p = 0,001	4,6 vs 7,0 p = 0,047
Hanna, 2004 [4]	NSCLC	Docetaxel	Pemetrexed	571	8,8 vs 9,1 ⁸ n.s. ⁹	2,9 vs 2,9 n.s.	8,3 vs 7,9 n.s.
Garrassino, 2013 [5]	NSCLC	Docetaxel	Erlotinib	222	15,5 vs 3,0 p = 0,001	2,9 vs 2,4 0,71 p = 0,02	8,2 vs 5,4 0,73 p = 0,05
Reck, 2014 [6]	NSCLC, Adenokarzinom	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Nintedanib	658	3,6 vs 4,7 n. s.	2,8 vs 4,2 0,84 p = 0,019	10,3 vs 12,6 0,83 p < 0,036
Garon, 2014 [7]	NSCLC	Docetaxel + Placebo	Docetaxel + Ramucirumab	1253	14 vs 23 p < 0,001	3,0 vs 4,5 0,76 p < 0,0001	9,1 vs 10,5 0,86 p = 0,023
Brahmer, 2015 [8]	NSCLC, Adenokarzinom	Docetaxel	Nivolumab	272	9 vs 20 p = 0,008	2,8 vs 3,5 0,62 p < 0,001	6,0 vs 9,2 0,59 p < 0,001
Borghaei, 2015 [9]	NSCLC, Nicht-Plattenepithelhistologie	Docetaxel	Nivolumab	582	12 vs 19 p = 0,02	4,2 vs 2,3 n. s.	9,4 vs 12,2 0,73 p = 0,0015
Herbst, 2016 [10] Dossier	NSCLC, PD-L1+	Docetaxel	Pembrolizumab	688	9 vs 18 p < 0,001	4,0 vs 3,9 n. s.	8,5 vs 10,4 0,71 p = 0,002

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ NSCLC – nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie bzw. Kontrolle;

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist grundsätzlich nachvollziehbar. Docetaxel kann mit Nintedanib oder Ramucirumab verwendet werden, beide führen zu einer Verlängerung der Überlebenszeit, aber auch zu höheren Nebenwirkungsraten.

Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand ist Best Supportive Care sinnvoll.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-010, eine multizentrische, randomisierte, offene, Phase III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab versus Docetaxel. Die Studie war dreiarstig mit

- Docetaxel 75 mg/m² oder
- Pembrolizumab 2mg/kg KG oder
- Pembrolizumab 10mg/kg KG.

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$. Durch die Zeit bis zur zentralen Messung der PDL-1 Expression sind Patienten mit schnell wachsenden Tumoren vermutlich unterrepräsentiert (Differenz zu den Checkmate Studien). Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Nutzenbewertung fokussieren auf den Vergleich zwischen der zugelassenen Pembrolizumab-Dosierung von 2mg/kg KG vs Docetaxel. KEYNOTE-010 wurde u. a. in Europa durchgeführt. 18 der 688 Patienten wurden in Deutschland behandelt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Switching (Crossover) vom Docetaxel- in den Pembrolizumab-Arm war nicht erlaubt. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [10].

Daten randomisierter Studien zum Vergleich von Pembrolizumab versus Nivolumab oder versus Best Supportive Care liegen nicht vor.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war mit **10,4** Monaten unter Pembrolizumab versus **8,5** Monaten im Docetaxel-Arm klinisch relevant und statistisch signifikant verlängert. Der Hazard Ratio liegt bei **0,71**. Von besonderer klinischer Bedeutung ist der höhere Anteil von Überlebenden nach 1 Jahr mit **43,2%** im Pembrolizumab-versus **34,6%** im Docetaxel-Therapiearm. Die Zahl der Patienten mit Folgetherapie liegt im Docetaxel-etwas höher als im Pembrolizumab-Arm (**44,0** versus **40,1%**). Leider fehlt im Dossier eine Auflistung der im Progress eingesetzten Therapiemodalitäten. Das ist relevant, weil mehrere der in dieser Therapiesituation eingesetzten Arzneimittel zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen können. Insbesondere ist relevant, ob Patienten später mit Nivolumab behandelt wurden.

Die Expression von PD-L1 war ein Einschlusskriterium in der Zulassungsstudie. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ war der Unterschied in der Überlebenszeit stärker ausgeprägt (**14,9** vs **8,2** Monate).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben wurde statistisch durch Pembrolizumab nicht verlängert. Im Median war es unter Pembrolizumab mit **3,9** Monaten versus **4,0** Monaten identisch mit dem Docetaxel-Arm.

Die Remissionsrate wurde durch Pembrolizumab signifikant gesteigert, von **9,3** auf **18%**.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VASkala erfasst. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den Lungenkarzinom-assoziierten Parametern wie Husten, Dyspnoe, blutiger Auswurf, Schmerz oder Fatigue.

Der pharmazeutische Unternehmer berechnet signifikante Unterschiede bei der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen wie Mundschmerzen, periphere Neuropathie und Alopezie. Diese Symptome sind eindeutig der Chemotherapie mit Docetaxel und nicht der Grundkrankheit zuzuordnen.

Insgesamt erscheinen die Daten zur Lebensqualität nicht vollständig. Vor allem fehlt eine umfassende Liste der Rücklaufquoten zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **13%** unter Pembrolizumab viel seltener als unter Docetaxel mit **35%** auf. Nebenwirkungen im Grad 3/4 unter Pembrolizumab waren Fatigue (1%), Appetitlosigkeit (1%), Diarrhoe (1%) und Anämie (1%). Fatigue und Appetitlosigkeit waren die häufigsten aller Nebenwirkungen (je 14%) unter Pembrolizumab, gefolgt von Übelkeit (11%), Hautausschlag (9%), Diarrhoe (7%) und Asthenie (6%). Diese Nebenwirkungen können als substanzklassenspezifisch eingeordnet werden. Autoimmunphänomene waren Hypothyreose (8%), Pneumonitis (5%), Hyperthyreose (4%) und Colitis (1%). Keine dieser immunologischen Nebenwirkungen trat im Grad ≥ 2 auf.

Die Rate an Therapieabbrüchen wegen Nebenwirkungen war mit 3 vs. 10% seltener in der Pembrolizumab- als in der Docetaxel-Gruppe.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Das IQWiG akzeptiert Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie. Ein Vergleich mit Nivolumab wird nicht vorgenommen. Für die Nutzenbewertung relevante Effektmifikationen werden nicht identifiziert.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem Nicht-Plattenepithelkarzinom der Lunge haben sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Pembrolizumab ist nach Nivolumab der zweite PD1-Inhibitor. Die Zulassungsstudien für diese beiden Substanzen unterscheiden sich durch

- Stratifikation nach Histologie bei Nivolumab mit getrennten Zulassungsstudien für Plattenepithelkarzinom vs Nicht-Plattenepithelkarzinom
- Ausschluss von Patienten mit Expression von PD-L1 $< 1\%$ bei Pembrolizumab.

Bezüglich der Wirksamkeit und der Sicherheit erscheinen die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Nivolumab und Pembrolizumab vergleichbar. Auch die Korrelation einer höheren PD-L1-Expression mit längerer Überlebenszeit wird unter beiden Checkpoint-Inhibitoren beobachtet. Diese indirekten Vergleiche ersetzen nicht eine direkt vergleichende, randomisierte Studie.

Unklar ist derzeit der Einsatz von Pembrolizumab bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand. Wenn die maligne Grundkrankheit für den schlechten Allgemeinzustand verantwortlich ist, kann die Therapie mit einem PD-L1-Inhibitor aufgrund der guten Verträglichkeit gerechtfertigt sein. Bei anderen Ursachen des schlechten Allgemeinzustands ist Best Supportive Care indiziert.

Unklar ist auch die zukünftige Sequenz der Therapiemaßnahmen. Die im Oktober 2016 publizierten Daten von KEYNOTE-24 in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigen eine Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinhaltiger Chemotherapie bei Nachweis einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$. Diese Daten können zur Verlagerung der Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in die Erstlinientherapie führen.

6. Literatur (nach Fertigstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016, Lübeck, 2016. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August, 2016. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol 2000; 18: 2095–2103, 2000. PMID: 10811675
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al.: Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol 22:1589-1597, 2004. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.163
5. Garassino MC, Martelli O, Broggin M et al.: Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol 14:981-988, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70310-3
6. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A et al.: Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-lung 1): a phase 3, double-blind, randomized controlled trial. Lancet Oncol 15:143-155, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70586-2
7. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al.: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomized phase 3 trial. Lancet 384:665-673, 2014. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60845-X
8. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 373:123-135, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
9. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn et al.: Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 373:1627-1639, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW et al.: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 387:1540-1550, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt) und Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen


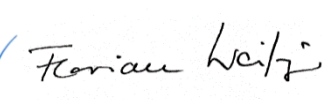
Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand