

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. Juli 2019

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, nicht-plattenepithelial, Erstlinie)

veröffentlicht am 1. Juli 2019

Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447

IQWiG Bericht Nr. 784

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 initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), hier bei nicht-plattenepithelialer Histologie. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung 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 ZVT	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
		Zusatz- nutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznut- zen	Ergebnis- sicherheit
PD-L1 TPS ≥50%	Pembrolizumab Monotherapie	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-
PD-L1 TPS <50%	Cisplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum <u>oder</u> Carboplatin + nabPaclitaxel	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT sind nachvollziehbar. Wir empfehlen als Drittgenerationszytostatikum die Verwendung von Pemetrexed.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind KEYNOTE 189, eine Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie und die randomisierte, offene Phase-II-Studie KEYNOTE 021G, beide zum Vergleich von Pembrolizumab/Platin/Pemetrexed gegenüber Platin/Pemetrexed.
- Im direkten Vergleich führt die Immunchemotherapie gegenüber der Chemotherapie zu einer Erhöhung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Der Effekt ist unabhängig von Nachweis und Grad der PD-L1-Expression.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 ist in den beiden Studienarmen gleich hoch.
- Bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS ≥50%) zeigt der indirekte Vergleich gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie auch eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie. Allerdings ist dieser Vergleich methodisch aufgrund der sehr unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den einzelnen Studien sehr kritisch zu bewerten.
- Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) ist sehr umfangreich, aber unvollständig. Es beschränkt sich auf die Darstellung von Daten, die zur Erlangung eines Zusatznutzens als sinnvoll erachtet werden. Es fehlen die umfassende Darstellung und Analyse zu:
 - alle Patienten der Zulassungsstudie
Dargestellt werden nur Daten von Patienten, bei denen im Rahmen einer Prüfarztbefragung die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin vor Randomisierung erhoben wurde. Dadurch ergeben sich Differenzen mit den publizierten und den Zulassungsdaten.
 - Progressionsfreies Überleben und Remissionsrate

PFS war koprimary Endpunkt der Zulassungsstudie. PFS und Remissionsrate sind patientenrelevante Endpunkte, und zum Verständnis der Gründe für eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit unerlässlich.

Ein großer Wert der frühen Nutzenbewertung liegt in der Datentransparenz. Diese wird hier konkretisiert.

- Den Methodikern des IQWiG ist im Dossier des pU eine Diskrepanz bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben aufgefallen. Diese scheint im Rahmen der Erstellung des Berichts nicht klärbar gewesen zu sein. Die Analyse der Gesamtüberlebenszeit ist unvollständig, der Vorschlag zum Zusatznutzen vorläufig. Die frühe Nutzenbewertung ist nicht primär eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme für HTA-Institute.

Die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin/Pemetrexed oder Carboplatin/Pemetrexed (je nach Platinfähigkeit) ist der neue Standard in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie.

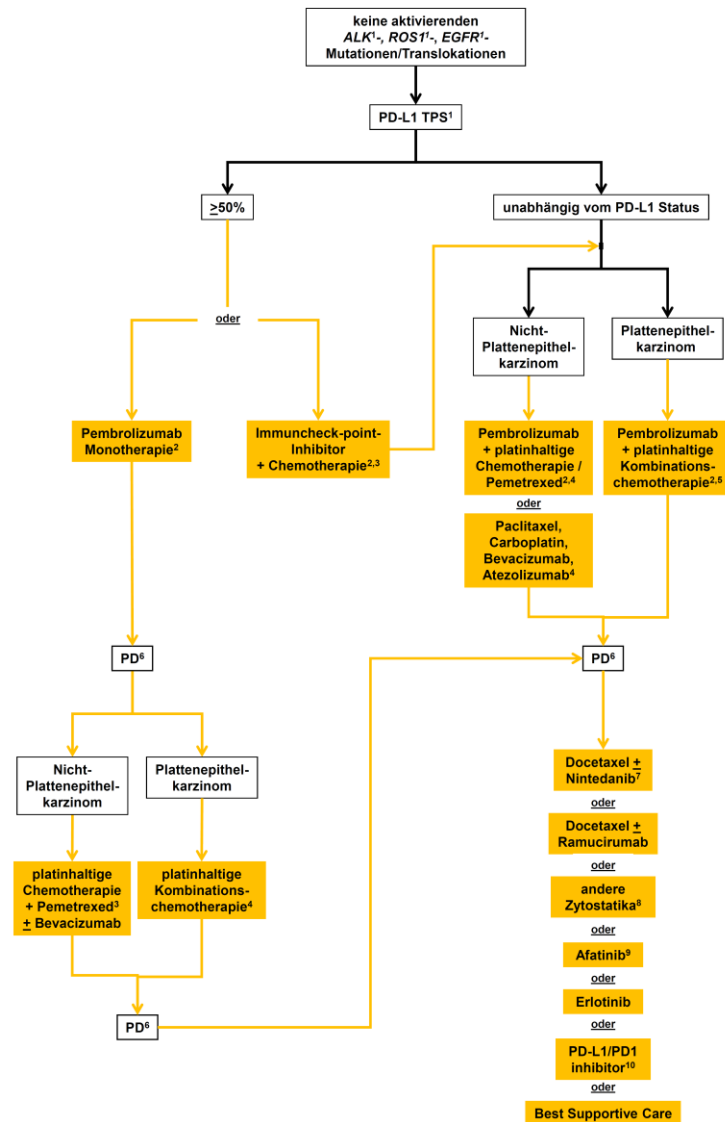
2. Einleitung

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 [2, 3]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patienten ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹- Mutationen/Translokationen



Legende: ; ¹PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS); ²wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch [Onkopedia Lungenkarzinom Zulassung](#); ³Kombination aus einem Anti-PD1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; ⁴Kombination aus Cis- oder Carboplatin mit Pemetrexed; ⁵Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; ⁶CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung; ⁷Nintedanib nur bei Adenokarzinom; ⁸Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom; ⁹Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom; ¹⁰PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab, Nivolumab, Pembrolizumab; der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patienten, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika kann diese Ergebnisse weiter verbessern, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC - Schwerpunkt Nicht-Plattenepithelkarzinom

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
------------------	-----------	-----------	---------------	----------------	-----------------	--	---------------------------------------

Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS \geq 50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 ⁶	6,0 vs 10,3 0,50 ⁷ p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Langer, 2016 [6]	NSCLC nicht-plattenepithelial	Carboplatin + Pemetrexed	Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab	123	29 vs 55 p = 0,0016		
Gandhi, 2018 [7], Gadgeel [8], Dossier	NSCLC, nicht-plattenepithelial, alle	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	616	18,9 vs 47,6 p < 0,001	4,9 vs 8,8 0,48 p < 0,001	10,7 vs 22,0 0,56 p < 0,001
	TPS \geq 50%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	202		0,36 (0,26-0,51)	0,59 (0,39-0,88)
	TPS 1-49%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	186		0,51 (0,36-0,73)	0,62 (0,42-0,92)
	TPS <1%	Platin + Pemetrexed	Platin + Pemetrexed + Pembrolizumab	190		0,64 (0,47-0,89)	0,52 (0,36-0,74)
Socinski, 2018 [9]	NSCLC, nicht-plattenepithelial	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab	Carboplatin/ Paclitaxel/ Bevacizumab + Atezolizumab	692	48 vs 64 ⁶	6,8 vs 8,3 0,62 ⁷ p < 0,001	14,7 vs 19,2 0,78 p = 0,02

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 Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; ⁸ n.s. – nicht signifikant;

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper. Pembrolizumab wurde zuerst für die Therapie des fortgeschrittenen Melanoms, dann auch für die Therapie von Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich sowie von Patienten mit Hodgkin Lymphom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie ist nachvollziehbar. Allerdings wird in den deutschen Leitlinien bei nicht-plattenepithelialer Histologie Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum empfohlen, basierend auf einer Überlegenheit gegenüber Gemcitabin [10].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die Studien KEYNOTE 021G und KEYNOTE 189. KEYNOTE 021G ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-II-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab plus Carboplatin / Pemetrexed versus Carboplatin / Pemetrexed. KEYNOTE 189 ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab plus Platin / Pemetrexed versus Platin / Pemetrexed. In beide Studien wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 eingeschlossen. Die Randomisierung in KEYNOTE 021G erfolgte 1:1, in KEYNOTE 189 erfolgte sie 2:1 zugunsten des Pembrolizumab-Arms. Die Zentren konnten zwischen den Platin-Präparaten wählen. Dabei ergab sich folgende Verteilung:

- Carboplatin 72%
- Cisplatin 28%

Der Kontrollarm mit Platin / Pemetrexed ist akzeptabel. Für die Auswahl von Cis- versus Carboplatin spielen eine Reihe von Faktoren eine Rolle, insbesondere das Risikoprofil, unter einer Cisplatin-haltigen Therapie eine relevante Komplikation zu entwickeln. Dies hat in vielen Ländern, auch in Deutschland, dazu geführt, dass Carboplatin als akzeptierter Standard in der Erstlinientherapie des NSCLC in Kombination mit einem Drittgenerations-Zytostatikum akzeptiert wird. Registerdaten aus Deutschland legen nahe, dass bis zu 70% der Patienten, die eine platinhaltige Kombinationstherapie erhalten, diese mit Carboplatin erhalten (CRISP Register). Die Auswahl von Pemetrexed als Drittgenerationszytostatikum entspricht den deutschen Empfehlungen [2, 3].

Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt sich im Dossier auf die Auswertung der Patienten, bei denen vor der Randomisierung im Rahmen einer Prüfarztbefragung die Rationale für die Behandlung mit Carboplatin vor Randomisierung erhoben wurde. Hierdurch soll die Übereinstimmung zum Nutzen von Carboplatin in Übereinstimmung mit der deutschen Arzneimittelrichtlinie sichergestellt werden. Dadurch ergeben sich Differenzen mit den publizierten und den Zulassungsdaten.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie KEYNOTE 189 beteiligt. Primärer Endpunkt von KEYNOTE 021G war die radiologische Ansprechrates, koprimäre Endpunkte von KEYNOTE 189 waren progressionsfreies und Gesamtüberleben. Ein Therapiewechsel auf eine Pembrolizumab-Monotherapie war in beiden Studien möglich. Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit NSCLC und war einer der primären Studienendpunkte in KEYNOTE 189.

Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in KEYNOTE 189 durch Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,56 verlängert, die mediane Überlebenszeit wurde verdoppelt. Die Unterschiede waren unabhängig von der PD-L1-Expression.

In der Metaanalyse des Dossiers mit den ausgewählten Patienten der Studien KEYNOTE 189 und 021G lag der Hazard Ratio bei 0,55.

Ein Therapiewechsel bei Progress oder Unverträglichkeit war in beiden Studien erlaubt. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts hatten in den Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und 021G jeweils 27,5 – 40% der Patienten aus dem Kontrollarm zu einer Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt. Dadurch kann der Effekt von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie unterschätzt werden. Im Dossier des pU wurden deshalb zusätzlich zur ITT-Analyse auch Analyse nach dem Rank Preserving Structure Failure Time (RPSFT) Model und nach dem 2stufigen Modell durchgeführt. Die Ergebnisse führen zu ähnlichen Ergebnissen wie die ITT Analysen.

Zusätzlich führt der pU für Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) einen indirekten Vergleich von Pembrolizumab + Chemotherapie versus Pembrolizumab Monotherapie mit den Daten der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durch. Dabei zeigt sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit der Immunchemotherapie versus der Pembrolizumab Monotherapie mit einem Hazard Ratio von 0,40.

In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse wird die Wirksamkeit von Pembrolizumab in Abhängigkeit vom eingesetzten Platinderivat untersucht. Hier zeigt sich ein größerer Unterschied zugunsten des Pembrolizumab-Arms bei Cisplatin mit einem Hazard Ratio von 0,41 vs 0,52 bei Carboplatin.

4. 3. 2. Morbidität

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

Das progressionsfreie Überleben war einer der primären Studienendpunkte. Eine Analyse dieses patientenrelevanten Endpunktes fehlt im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (?).

Das progressionsfreie Überleben wurde durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie von **4,9** Monaten auf **8,8** Monate verlängert, Hazard Ratio 0,48. Auch die Remissionsrate wurde durch Pembrolizumab von **18,9** auf **47,6** signifikant gesteigert.

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

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13 und der EQ-5D VAS Skala erfasst. Hier zeigte sich im direkten Vergleich ein signifikanter Unterschied zugunsten Pembrolizumab-Arms bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie und bei einer der Symptomskalen zum Schmerz.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Für die vergleichende Analyse der Nebenwirkungen stützen wir uns auf die Daten der Studie KEYNOTE 189. Dort traten Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **67,2%** im Pembrolizumab-Arm vs. **65,8%** im Kontrollarm gleich häufig auf. Die Rate Therapie-assoziiierter Todesfälle war mit **6,7%** im Pembrolizumab-Arm vs. **5,9%** gleich hoch. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war mit 11,9% im Pembrolizumab-Arm höher als im Kontrollarm.

Nebenwirkungen, die unter Pembrolizumab häufiger als im Kontrollarm und bei >10% der Patienten auftraten, waren Diarrhoe und Exanthem.

4. 4. Bericht des IQWiG

Den Methodikern ist eine Diskrepanz bei der Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben in Bezug auf die Zensierung von Patienten mit Therapiewechsel vom Kontrollarm auf eine Pembrolizumab-Monotherapie aufgefallen. Diese Diskrepanz scheint im Vorfeld der Erstellung des Berichtes nicht klärbar gewesen zu sein. Es fehlt jedenfalls ein Hinweis im Bericht, in welchem Umfang eine Klärung z.B. mit dem pU versucht wurde. Im Methodenteil der Originalpublikation ist das Vorgehen dezidiert beschrieben [7].

Das ist potenziell versorgungsrelevant, nachdem der Bericht (wie üblich) bereits auf der Internetseite des IQWiG publiziert wurde. Die geforderten Daten zur Gesamtüberlebenszeit auf der Basis der ITT-Analyse wurden aktuell im Juni beim ASCO 2019 vorgestellt [8].

Entsprechend ist die Analyse zur Gesamtüberlebenszeit und der darauf basierende Vorschlag zum Zusatznutzen als vorläufig zu werten.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Einführung der Immuncheckpoint-Inhibitoren in die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ist ein deutlicher Fortschritt. Bisher eingesetzte, wirksame Medikamente waren vor allem Zytostatika. Nachdem für Pemetrexed bei Patienten mit Adenokarzinom (Nicht-Plattenepithelkarzinom) eine geringe, aber statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit nachgewiesen wurde, wird die Kombinationstherapie beim NSCLC nach der Histologie differenziert. Die histologisch differenzierende Chemotherapie hat Einfluss auf die Durchführung der Zulassungsstudien.

Bei Patienten mit NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie besteht der zytostatische Standard aus einer platinhaltigen Chemotherapie und Pemetrexed. Dies wurde in den Studie KEYNOTE 189 und 021G adäquat umgesetzt.

Kritisch im bisherigen Verfahren zur Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC und nicht-plattenepithelialer Histologie sind:

Subgruppenbildung und ZVT

Anders als bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist die Datenbasis für die Festlegung von Pembrolizumab als ZVT bei Patienten mit hoher PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) deutlich solider. Wenn man die methodischen und biologischen Schwächen der PD-L1-Expression und einer Grenzziehung bei 50% ignoriert, ist die Pembrolizumab-Monotherapie für diese Patienten eine nachvollziehbare ZVT. Eine Nachhaltigkeit sehen wir in dieser Subgruppenbildung nicht. Das unterstreichen auch die signifikanten Unterschiede der Gesamtüberlebenszeit zugunsten der Pembrolizumab-Kombination, unabhängig von Nachweis und Intensität der PD-L1-Expression.

Direkter Vergleich bei Patienten mit TPS <50%

Die wissenschaftlich stärkste Studie ist KEYNOTE 189. Hier zeigt sich im direkten Vergleich ein signifikanter und klinisch relevanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten des Pembrolizumab-Arms. Das betrifft sowohl die Gesamtstudie als auch die vom pU identifizierte ARL-konforme Subgruppe. Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in beiden Studienarmen etwa gleich, auch die Raten von nebenwirkungsassoziierten Todesfällen und Therapieabbrüchen sind nicht unterschiedlich. Die Hinzunahme der relativ kleinen Gruppe von Patienten aus der in den USA und Taiwan durchgeführten Studie KEYNOTE 021G bestätigen die Daten von KEYNOTE 189.

Im Dossier des pU fehlt eine umfassende Darstellung und Auswertung des koprimären Endpunktes progressionsfreies Überleben.

Im Bericht des IQWiG fehlt eine abschließende Bewertung der Gesamtüberlebenszeit aufgrund einer Diskrepanz in der Operationalisierung von Daten im Dossier des pU.

Diese Punkte müssen geklärt werden, um eine vollständige Datentransparenz im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu erlangen. Wir stützen uns bei der Datenanalyse im Wesentlichen auf die publizierten Ergebnisse.

Indirekter Vergleich bei Patienten mit TPS >50%

Für den Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT einer Pembrolizumab-Monotherapie führt der pU einen indirekten Vergleich durch. Er zeigt einen hoch signifikanten Vorteil der Immunchemotherapie gegenüber der alleinigen Immuntherapie. Die Daten bestätigen unsere Kritik im Verfahren der frühen

Nutzenbewertung zur Pembrolizumab-Monotherapie, in der wir als Vergleichsarm eine kombinierte Immunchemotherapie gefordert haben.

Die indirekten Daten deuten darauf hin, dass die Pembrolizumab-Monotherapie vielleicht eine besonders geeignete Option bei Patienten in schlechterem AZ ist, bei denen eine konventionelle Chemotherapie aufgrund der Toxizität nicht indiziert ist oder mit sehr hohen Nebenwirkungen belastet wäre.

Die Kombination von Pembrolizumab mit Platin/Pemetrexed in der Erstlinie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie führt zu einer deutlichen Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit, unabhängig vom Grad der PD-L1-Expression. Die Pembrolizumab-assoziierten Nebenwirkungen erfordern eine sorgfältige Überwachung und ein strukturiertes Nebenwirkungsmanagement.

6. Literatur

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 November 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
4. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.18.00149)
6. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al.: Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. Lancet Oncol 17:1497-1508, 2016. DOI: [10.1016/S1473-0245\(16\)30498-3](https://doi.org/10.1016/S1473-0245(16)30498-3)
7. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel SM et al.: Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 378:2078-2092, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005)
8. Gadgeel SM, Garassino MC, Esteban E et al.: KEYNOTE-189: Updated OS and progression after the next line of therapy (PFS2) with pembrolizumab (pembro) plus chemo with pemetrexed and platinum vs placebo plus chemo for metastatic nonsquamous NSCLC. ASCO 2019 (Abstract 9013). https://abstracts.asco.org/239/AbstView_239_265379.html
9. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 378:2288-2301, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1716948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716948)
10. Scagliotti, GV, Parikh P, von Pawel J et al.: Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 25:3543-3551, 2008. DOI: [10.1200/JCO.2007.15.0375](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0375)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. med. Nicolas J. Dickgreber (Mathias-Spital, Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie und Beatmungsmedizin, Rheine), Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen), Prof. Dr. Frank Griesinger (Cancer Center Oldenburg, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg), Prof. Dr. Rudolf-Maria Huber (Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie Innenstadt und Thorakale Onkologie, Lungentumorzentrum München, München), Prof. Dr. Martin Reck (LungenClinic Grosshansdorf, Onkologischer Schwerpunkt, Großhansdorf), Dr. Martin Sebastian (Klinikum der J. W. Goethe-Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II, Frankfurt), Prof. Dr. Michael Thomas (Universitätsklinikum Heidelberg, Thoraxklinik Heidelberg), Prof. Dr. Cornelius F. Waller (Abteilung Hämatologie/Onkologie, Medizinische Universitätsklinik Freiburg) und Prof. Dr. Jürgen Wolf (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der AIO



Prof. Dr. med. R. M. Huber
Sprecher

Prof. Dr. med. Frank Griesinger
Stellvertretender Sprecher