



DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Pembrolizumab
(nicht-epitheloides Pleuramesotheliom, Erstlinie,
in Kombination mit Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. August 2025

Vorgangsnummer 2021-07-01-D-1183

IQWiG Bericht Nr. 2046

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. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Pembrolizumab ist das zweite Verfahren für ein neues Arzneimittel beim nicht resezierbaren Pleuramesotheliom. Pembrolizumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren, nicht-epitheloiden, malignen Pleuramesothelioms in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed. Der G-BA hat keine Subgruppen/Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde 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
-	Nivolumab / Ipilimumab	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Nivolumab / Ipilimumab vom G-BA festgelegt. Dies entspricht den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim nicht resezierbaren Pleuramesotheliom ist die offene, randomisierte Studie KEYNOTE-483 zum Vergleich einer platinhaltigen Chemotherapie versus einer platinhaltigen Chemotherapie plus Pembrolizumab. Die Nutzenbewertung beschränkt sich auf die zulassungsrelevante Population von Pat. mit nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom. Das Dossier basiert auf den Daten der Phase-II-Studie (9 Pat.) und der Phase-III Studie (95 Pat.).
- Die Hinzunahme von Pembrolizumab führte zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate schwerwiegender, Therapie-assoziiertes, unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 war in beiden Therapie-Armen gleich hoch, die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen war im Pembrolizumab-Arm erhöht.
- Der IQWiG-Bericht fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Pembrolizumab den Grad 1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom und Indikation zur Chemotherapie ist die Hinzunahme von Pembrolizumab der neue Standard. Für Pat. ohne Indikation zur Chemotherapie ist der Vorteil gegenüber Nivolumab/Ipilimumab nicht belegt.

2. Einleitung

Das Pleuramesotheliom gehört zu den seltenen Neoplasien. Histologisch wird zwischen dem benignen und dem malignen Pleuramesotheliom differenziert. Das maligne Pleuramesotheliom macht etwa 90% der diagnostizierten Fälle aus, es ist Inhalt der Zulassung und dieser Stellungnahme. Die altersstandardisierte Inzidenz lag in Deutschland zwischen 2000 und 2014 bei 0,9 / 100.000 Personenjahre [1]. Seitdem sinkt die Inzidenz langsam. Die Inzidenz zwischen den Jahren 2000 und 2014 gesunken. Die 5-Jahresüberlebensrate lag in Deutschland bei 11,8%, in den USA mit 12,1% etwas höher [1].

Häufigste Ursache für das maligne Pleuramesotheliom ist Asbest-Exposition [2]. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Erkrankung beträgt 20-50 Jahre [3]. Der genaue Pathomechanismus ist nicht geklärt. Bei mehr als 10% der Pat. mit malignem Pleuramesotheliom wurden prädisponierende Keimbahnmutationen gefunden, u. a. in den Genen von *BRCA1/2* und *PALB2* [4].

3. Stand des Wissens

In der Therapie wird zwischen epitheloidem und nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom unterschieden [5]. Der Standard in der Therapie des nicht resektablen, nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom hatte sich in den letzten Jahren durch die Zulassung von Nivolumab/Ipilimumab geändert. Früher wurde regelmäßig die Kombination von Cisplatin plus Pemetrexed eingesetzt. Basis war die Ergebnisse einer 2003 publizierten, randomisierten Studie mit 456 Pat., in der Cisplatin/Pemetrexed gegenüber Cisplatin zur Steigerung der Ansprechrate (41,3 vs 16,7%), zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (5,1 vs 3,9 Monate) und zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 12,1 Monate vs 9,3 Monate (HR 0,77; p=0,020) geführt hatte [6]. Die Hinzunahme von Bevacizumab zur Kombinationschemotherapie führte in einer randomisierten Studie mit 448 Pat. zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auf 18,8 vs 16,1 Monate (HR 0,77; p=0,0167) [7]. Allerdings wurde für Bevacizumab keine Zulassung in dieser Indikation beantragt und hat sich als Standardtherapie in Deutschland nicht durchgesetzt.

Der Standard hat sich 2021 geändert. In der offenen, randomisierten Studie CA209-743 (CheckMate 743) führte die Immuntherapie mit Nivolumab/Ipilimumab gegenüber einer Chemotherapie mit Platinderivaten plus Pemetrexed zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,74; Median 4 Monate) und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Nivolumab/Ipilimumab führte nicht zur Steigerung der Ansprechrate und nicht zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [8].

Pembrolizumab ist ein PD-1-Inhibitor und bereits in multiplen Indikationen zugelassen. Daten zur Erstlinientherapie beim nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Pembrolizumab beim fortgeschrittenen, nicht resektablen, nicht-epitheloiden Pleuramesotheliom

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
KEYNOTE-483, Chu, 2023, []	alle	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	440	29 vs 52 ⁶	7,1 vs 7,1 0,80 p = 0,0194	16,1 vs 17,3 0,79 p = 0,0324
Phase 2, Dossier	nicht-epitheloid	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	13			5,6 vs 9,1 0,40 p = 0,144
Phase 3, Dossier	nicht-epitheloid	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed	platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab	95		4,5 vs 7,1 0,47 p = 0,0003	8,2 vs 12,3 0,57 p = 0,013

¹ N - Anzahl Pat.; 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;

Die in Tabelle 2 zusammengefassten Daten führten zur Zulassung von Pembrolizumab durch die FDA im September 2023, für die Europäische Union (EU) im Februar 2024.

4. Dossier und Bewertung von Pembrolizumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) mit Nivolumab/Ipilimumab entspricht dem aktuellen Standard. Bei Einsatz einer platinhaltigen Chemotherapie stellt Cisplatin den Standard da, Carboplatin ist die Alternative bei Kontraindikationen gegen Cisplatin.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist KEYNOTE-843, eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie mit zwei Studienarmen:

- Arm A platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed
- Arm B platinhaltige Chemotherapie + Pemetrexed + Pembrolizumab

Die Therapie mit Pembrolizumab wurde über 2 Jahre, oder bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt. In die Studie wurden nur Pat. in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG ≤ 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 1:1. Die Studie wurde in Frankreich, Italien und Kanada durchgeführt.

Datenschnitt für die Gesamtüberlebenszeit war der 31. Januar 2022.

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

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte von KEYNOTE-843. In der zulassungsrelevanten Population wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit durch Pembrolizumab gegenüber Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,57 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 4,1 Monate. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist nachhaltig, nach 48 Monaten liegt die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm bei etwa 20%, im Kontrollarm wurden zu diesem Zeitpunkt keine Überlebenden dokumentiert.

Eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien liegt nicht vor.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Ansprechrate

Das progressionsfreie Überleben war primärer Studienendpunkt. Sie wurde im Pembrolizumab - Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant verlängert (Median 2,6 Monate; HR 0,47).

In der Gesamtstudie wurde die Ansprechrate durch Pembrolizumab nicht signifikant gesteigert. Für die zulassungsrelevante Patientenpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

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

Parameter des Patient-Reported Outcome wurden mittels des EORTC QLQ C30 erfasst. Hier zeigte sich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Phase III der Studie KEYNOTE 483 für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim Globalen

Gesundheitsstatus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen im Grad ≥ 3 lag in den beiden Studienarmen bei 34,8 bzw. 33,3%. Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen betrug 32,6% im Pembrolizumab- versus 16,7% im Kontroll-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er fokussiert auf die methodische Frage der Vergleichstherapie. 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 Pat.-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 nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor.

ESMO-MCBS v1.1 Pembrolizumab Mesotheliom 1 [10]

6. Kombinationstherapie

Die Therapie mit Pembrolizumab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln durchgeführt.

7. Diskussion

Die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim metastasierten Pleuramesotheliom wurde bereits früher belegt. In KEYNOTE-483 zeigte sich eine Überlegenheit der Hinzunahme des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab zu platinhaltiger Chemotherapie bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom. Im Rahmen dieses Verfahrens sind folgende Punkte zu diskutieren:

Kontrollarm der Zulassungsstudie

Der Therapiestandard hat sich im Verlauf der Studie KEYNOTE-483 geändert. Als Standard gilt jetzt die Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombination Nivolumab/Ipilimumab []. Daten einer direkt vergleichenden Studie liegen nicht vor.

Histologie

In die Studie wurde alle Pat. mit Pleuramesotheliom aufgenommen, entsprechend ist auch das Studiendesign mit einer höheren Patientenzahl. Die Zulassung beschränkt sich auf Pat. mit nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom. Die Beschränkung der Zulassung durch die EMA ist aufgrund der vorliegenden Daten nachvollziehbar, führt aber angesichts der jetzt eingeschlossenen Patientenzahl zu höherer Unsicherheit.

ESMO MCBS Score

Die Bewertung auf der ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale ist niedrig. Hintergrund ist, dass die Bewertung auf der Basis publizierter Daten stattfindet, diese liegen für die zulassungsrelevante Studienpopulation nicht vollständig vor, insbesondere auch nicht zu Parametern wie Lebensqualität und PRO.

Bei Pat. mit nicht-resektablem, nicht-epitheloidem Pleuramesotheliom und Indikation zur Chemotherapie (d.h. Kontraindikationen gegen eine Immun-Doppeltherapie) ist die Hinzunahme von Pembrolizumab der neue Standard. Für Pat. ohne Indikation zur Chemotherapie ist der Vorteil gegenüber Nivolumab/Ipilimumab nicht belegt.

8. Literatur

1. Sirri E, Kieschke J, Vohmann C et al.: Survival of malignant mesothelioma and other rare thoracic cancers in Germany and the United States: A population-based study. *Int J Cancer* 147:1548-1558, 2020. DOI: [10.1002/ijc.32931](https://doi.org/10.1002/ijc.32931)
2. Janes SM, Alrifai D, Fennell DA: Perspectives on the treatment of malignant pleural mesothelioma. *N Engl J Med* 385:1207-1218, 2021. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
3. Sekido Y: Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 34: 1413-1419, 2013. DOI: [10.1056/NEJMra1912719](https://doi.org/10.1056/NEJMra1912719)
4. Panou V, Gadiraju M, Wolin A et al.: Frequency of germline mutations in cancer susceptibility genes in malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 36: 2863-71, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.5204](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.5204)
5. Metzenmacher M et al.: Pleuramesotheliom. ONKOPEDIA Leitlinie von DGHO, OeGHO, SGH+SSH, November 2023, [Pleuramesotheliom — Onkopedia](#)
6. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21:2636-2644, 2003. DOI: [10.1200/JCO.2003.11.136](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136)
7. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al.: Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 387:1405-1414, 2016. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)01238-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01238-6)
8. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet* 397:375-386, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32714-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32714-8)
9. Chu Q, Perrone F, Geillier L et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 402:2295-2306, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01613-6)
10. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD 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) und Dr. Martin Metzenmacher (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.