

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges  
Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression  $\geq 1$  %,  
Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 19. Oktober 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>3</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	11
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	21
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>22</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>23</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>24</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>24</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>49</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>50</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 24. März 2023 hat Cemiplimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 20. April 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der

Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation**

Libtayo ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.10.2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:**

- Pembrolizumab als Monotherapie

*oder*

- Atezolizumab als Monotherapie

*oder*

- Cemiplimab als Monotherapie

*oder*

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bis  $< 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:**

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 10$  % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)

*oder*

- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

*oder*

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

*oder*

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Es wird im vorliegenden Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt. Eine molekular stratifizierte Therapie bei EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen wird bereits durch das Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Bezogen auf den Zulassungsstatus zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen stehen neben Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie grundsätzlich die Zytostatika Cisplatin, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin und die Antikörper Atezolizumab, Bevacizumab, Cemiplimab, Durvalumab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Tremelimumab zur Verfügung.

zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet daher nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Durvalumab (NSCLC, Erstlinie, Beschluss vom 5. Oktober 2023)
- Tremelimumab (NSCLC, Erstlinie, Beschluss vom 5. Oktober 2023)
- Cemiplimab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 20. Januar 2022)
- Atezolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 2. April 2020 und 19. November 2021)
- Ipilimumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Nivolumab (NSCLC, Erstlinie; Beschluss vom 3. Juni 2021)
- Pembrolizumab (NSCLC, Erstlinie; Beschlüsse vom 3. August 2017 und 19. September 2019)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie. [...]

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der AkdÄ und eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), der

Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO) und der Pneumologisch-Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) aus anderen Verfahren vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Laut dem vorliegenden Anwendungsgebiet ist Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie indiziert für Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen Stadium, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird ferner davon ausgegangen, dass keine Indikation zu einer definitiven Lokaltherapie besteht, womit insgesamt von einer palliativen Therapiesituation auszugehen ist. Für Patientinnen und Patienten in dieser fortgeschrittenen Krankheits- und Therapiesituation gelten die gleichen Behandlungsempfehlungen wie für das metastasierte Stadium. Vom G-BA wird in Bezug auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Erstlinienbehandlung aufgrund der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen in Abhängigkeit von der PD-L1-Expression in zwei Teilpopulationen mit einem Trennwert der PD-L1-Expression von 50 % auf Tumorzellen differenziert:

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in  $\geq$  50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.

Auch in aktuellen schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.

In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorstadium angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und

einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bis  $< 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in  $< 50$  % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorphistologie formuliert.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw.

Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von  $< 50\%$  angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression  $\geq 10\%$  bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der aktuellen schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 10$  % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit

platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.

### Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

Die Studie EMPOWER-Lung 3 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie, die in 74 Studienzentren in Europa sowie Asien durchgeführt wird.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IIIC) oder metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation, ALK-Translokation oder ROS1-Fusion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden. Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IIIC durften keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sein, Patientinnen und Patienten im Stadium IV durften keine vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.

In die Studie EMPOWER-Lung 3 wurden 466 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab + platinbasierter Chemotherapie (N = 312) oder Placebo + platinbasierter Chemotherapie (N = 154), stratifiziert nach Histologie (platteneithelial, nicht-platteneithelial) und PD-L1-Expression (< 1 %, 1 - 49 %,  $\geq 50$  %), zugeteilt. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie waren Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Dabei kam eine Therapie mit Pemetrexed ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage.

Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt gemäß den regionalen Leitlinien bzw. Regelversorgung.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Für die Studie EMPOWER-Lung 3 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 03.01.2021: 1. präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Auftreten von 146 (50 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation
- 2. Datenschnitt vom 14.06.2021: 2. präspezifizierte Interimsanalyse (Primäranalyse), geplant nach dem Auftreten von 204 (70 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation
- 3. Datenschnitt vom 14.06.2022: Post hoc durchgeführten Datenschnitt; die Analysen wurden auf das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von  $\geq 1$  %) aktualisiert; die Ergebnisse dieses Datenschnitts sind im EPAR dargestellt

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu 2 Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 zum Datenschnitt vom 14.06.2022 vorgelegt. Diese umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und einem Chemotherapieregime bestehend aus Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (48 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Zum anderen Analysen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und einem Chemotherapieregime bestehend aus Paclitaxel + Carboplatin (35 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm).

#### Beschreibung der Studie KEYNOTE 024

Die Studie KEYNOTE 024 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die von 2014 bis 2016 in 142 Studienzentren in Nordamerika, Europa sowie Australien/Neuseeland durchgeführt wurde.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geographischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0 vs. 1), 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung patientenindividuell durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE-024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulation der KEYNOTE 024 umfasst Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Teilpopulation verfügbare Analysen aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 heran.

## Beschreibung der Studie KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed, die von 2014 bis 2022 in 196 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Asien und Osteuropa durchgeführt wurde.

In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1  $\geq 1\%$  exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), PD-L1-Expression ( $\geq 50\%$  vs. 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien vs. nicht Ostasien), 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert.

Die Wahl der Behandlungsoption im Vergleichsarm (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) erfolgte patientenindividuell durch das ärztliche Prüfpersonal vor Randomisierung, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage kam.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse von 2 Teilpopulationen zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulationen der KEYNOTE 042 umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie, PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed. Zum anderen werden Analysen für Patientinnen und Patienten mit platteneithelialer Histologie, PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel vorgelegt. Diese Analysen basieren auf den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448.

## Zu den indirekten Vergleichen

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit platteneithelialelem und nicht-platteneithelialelem NSCLC.

Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkompator eine platinbasierte

Chemotherapie gewählt. In den Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich. Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, schränkt der pharmazeutische Unternehmer diese unterschiedlichen Chemotherapieregime daher auf einzelne Therapieoptionen ein:

Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Brückenkomparatoren Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin herangezogen und jeweils die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und nicht-plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 betrachtet. Die Ergebnisse der KEYNOTE-Studien zur Pembrolizumab Monotherapie-Vergleichstherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich metaanalytisch zusammengefasst.

Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC wird vom pharmazeutischen Unternehmer der Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin herangezogen und jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  und plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 042 betrachtet.

Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wiederum nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüferin oder der Prüfer die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.

Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.

Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.

Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregimen und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. So wurden in den KEYNOTE-Studien durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation zwischen 34 % und 43 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.

In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.

Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

### Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression  $\geq 50\%$  ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50\%$  ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.

### b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter

Chemotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 407 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein.

### Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

Für eine ausführliche Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3 wird auf die Patientenpopulation a) verwiesen.

Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.

Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % vorgelegt. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit werden die Patientenpopulationen für den adjustierten indirekten Vergleich zusätzlich hinsichtlich des verabreichten Chemotherapieregimes eingeschränkt, womit sich für die Analyse 2 Teilpopulationen ergeben. Bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden nur Patientinnen und Patienten, denen vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurde, in den Analysen berücksichtigt (53 vs. 22 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zugeteilt wurde, berücksichtigt (9 vs. 23 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm)

### Beschreibung der Studie KEYNOTE 189

Die Studie KEYNOTE 189 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie, die in 143 Studienzentren, u.a. in Europa und Nordamerika, durchgeführt wird.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepithelalem, metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden und durften keine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach der Platinkomponente (Cisplatin / Carboplatin), der PD-L1-Expression ( $\geq 1$  % /  $< 1$  %) und dem Raucherstatus (nie / ehemals und aktiv), 616 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüferin bzw. den Prüfer.

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 1. präspezifizierten Interimsanalyse vom 08.11.2017 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.

Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 189 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 vorgelegt.

#### Beschreibung der Studie KEYNOTE 407

Die Studie KEYNOTE 407 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie, die in 125 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, durchgeführt wird.

Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliales, metastasiertem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS  $\leq 1$ ) befinden und durften keine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 12 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein.

Insgesamt wurden, stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie (Paclitaxel / nab-Paclitaxel), PD-L1-Expression ( $< 1$  % /  $\geq 1$  %) und geografischer Region (Ostasien / nicht Ostasien), 559 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 278) oder ausschließlich einer carboplatinbasierten Chemotherapie (N = 281) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum kompletten Ansprechen, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.

Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 2. präspezifizierten Interimsanalyse vom 03.04.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.

Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.

Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.

Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-448 vorgelegt.

### Zu den indirekten Vergleichen

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem und nicht-plattenepithelialelem NSCLC.

Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt:

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialelem NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer den Brückenkomparator Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 189 heran.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer den Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 407 heran.

Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüffärztin oder der Prüffarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.

Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.

Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.

Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregime und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. So wurden in der KEYNOTE-Studie 407 durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation 23 % der Patientinnen und Patienten und in der KEYNOTE 189 48 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.

Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie adressiert die Patientenpopulation b) zudem Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von  $\geq 1\%$  bis  $< 50\%$ . Die Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 1\%$ , welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind, belaufen sich jedoch in der Studie KEYNOTE 189 auf 49 % vs. 52 % und in der Studie KEYNOTE 407 auf 45 % vs. 50 % im Interventions- vs. Vergleichsarm.

In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, insbesondere da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.

Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.

In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bis  $< 50\%$  nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

### Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression  $\geq 1\%$  bis  $< 50\%$  ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.

Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression  $< 1\%$ , welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bis  $< 50\%$  ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.

#### 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Libtayo mit dem Wirkstoff Cemiplimab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Libtayo ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bis  $< 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.

##### Patientengruppe a)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Zwischen den vorgelegten Studien liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.

##### Patientengruppe b)

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.

Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen.

Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.

Zwischen den vorgelegten Studien liegen daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  bis < 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten)<sup>2</sup> als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %<sup>3</sup> (4 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV<sup>4</sup>. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV<sup>5</sup>. Der Anteil der Patientinnen und

---

2 Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

3 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

4 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 29.06.2023

5 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf); 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %<sup>6</sup>. In der Summe beträgt die Anzahl 32 017 bis 36 985 Patientinnen und Patienten.

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %<sup>3</sup> der Fälle durchgeführt (24 076 bis 34 964 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %<sup>7,8</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %<sup>8</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %<sup>9</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %<sup>10</sup>. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %<sup>8</sup>. Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (20 464 bis 26 188 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression  $\geq$  50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %<sup>8</sup> (5 300 bis 7 568 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression  $\geq$  1 % bis  $<$  50 % der Tumorzellen 26,9 %<sup>6</sup> (5 505 bis 7 045 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 18 070 bis 23 124 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression  $\geq$  50 %: 4 680 bis 6 683 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression  $\geq$  1 % bis  $<$  50 %: 4 861 bis 6 220 Patientinnen und Patienten).

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juli 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Cemiplimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers

---

6 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-37, Cemiplimab, 28.04.2023

7 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-86, Osimertinib, 29.09.2021

8 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-98, Cemiplimab, 28.10.2021

9 2. Addendum zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A23-29 | A23-31, Durvalumab und Tremelimumab, 31.08.2023

10 Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, A21-27, Selpercatinib, 11.06.2021

Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Für die Behandlung mit Cemiplimab sind die Patientinnen und Patienten anhand der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mittels eines validierten Tests bestätigt wurden.

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2023).

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht – zunächst in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin alle drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsphase in Kombination mit Bevacizumab alle drei Wochen.

Bei Gabe von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin wird Atezolizumab in der Induktions- und Erhaltungsphase 840 mg alle zwei Wochen oder 1 200 mg alle drei Wochen oder 1 680 mg alle vier Wochen verabreicht, wobei es in einer vier oder sechs Zyklen andauernden Induktionsphase in Kombination mit Carboplatin alle drei Wochen und nab-Paclitaxel alle drei Wochen an Tag 1, 8 und 15 gegeben wird, auf welche die Erhaltungsphase mit der Atezolizumab-Monotherapie folgt.

Für die Anwendung von Carboplatin als Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung bis 500 mg/m<sup>2</sup> KOF bzw. AUC 6.0 mg/ml x min (Area Under the Curve) fest. In Kombination mit nab-Paclitaxel wird in der Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 mg/ml x min abgestellt.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m<sup>2</sup> KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> KOF.

Die beiden laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen von Pembrolizumab mit entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen werden in der Kostendarstellung aufgeführt.

Für Nivolumab beträgt die empfohlene Dosis 360 mg alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab alle 6 Wochen und platinbasierter Chemotherapie alle 3 Wochen, wobei nach 2 Zyklen Chemotherapie die Behandlung mit 360 mg Nivolumab intravenös alle 3 Wochen in Kombination mit 1 mg/kg KG Ipilimumab intravenös alle 6 Wochen fortgesetzt wird.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie<sup>11</sup></i>				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Monotherapien</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7

<sup>11</sup> Die Behandlungsoptionen der platinbasierten Chemotherapie waren Carboplatin oder Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel oder Pemetrexed.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	Oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	Oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktion</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	Oder			

<sup>12</sup> Die Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Erhaltungstherapien ergeben sich aus der Gesamtzahl und Spannen der jeweiligen Therapiezyklen eines ganzen Behandlungsjahres abzüglich der Anzahl und Spannen der Zyklen der jeweiligen Induktionstherapie.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bis  $< 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie<sup>11</sup></i>				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Atezolizumab-Monotherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26,1	1	26,1
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	Oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13,0	1	13,0
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>				
Nivolumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Ipilimumab	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	2	1	2,0
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)</i>				
<i>Induktionstherapie</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	Oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
Bevacizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i>				
<i>Induktion</i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	4 - 6	3	12,0 - 18,0
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>				
Atezolizumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	20,1 - 22,1	1	20,1 - 22,1
	oder			
	1 x pro 21-Tage-Zyklus	11,4 - 13,4	1	11,4 - 13,4
	oder			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	7 - 9	1	7,0 - 9,0
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>				
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
	oder			
	1 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	1	8,7
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
nab-Paclitaxel	3 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>				
Carboplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>13</sup>.

#### a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50$ % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie<sup>11</sup></i>					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg

13 Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapien</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg oder 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg oder 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg oder 12,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg – 1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	Oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	Oder				

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
<i>Erhaltung<sup>12</sup></i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	20,1 – 22,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	11,4 – 13,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	7 – 9	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  % bis  $< 50$  % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie<sup>11</sup></i>					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	17,4	17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
	80 mg/m <sup>2</sup> = 152 mg	152 mg	1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Monotherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	26,1	26,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	17,4	17,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	13,0	26 x 840 mg
<i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>					
Nivolumab	360 mg	360 mg	3 x 120 mg	17,4	52,2 x 120 mg
Ipilimumab	1 mg/kg = 77 mg	77 mg	2 x 50 mg	8,7	17,4 x 50 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	2,0	2 x 50 mg + 2 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	2,0	2 x 450 mg + 2 x 600 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	2,0	4 x 500 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	2,0	4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg
<i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktionstherapie</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	4,0 – 6,0	12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	1 x 150 mg + 2 x 100 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Erhaltungstherapie<sup>12</sup></i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
Bevacizumab	7,5 mg/kg = 577,5 mg	577,5 mg	1 x 400 mg + 2 x 100 mg	11,4 – 13,4	11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg
	oder				
	15 mg/kg = 1155 mg	1155 mg	3 x 400 mg	11,4 – 13,4	34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg
<i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
<i>Induktion</i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	4,0 – 6,0	8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 600 mg + 1 x 450 mg	4,0 – 6,0	4,0 x 600 mg + 4 x 450 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
					6 x 600 mg + 6 x 450 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	12 – 18	24 x 100 mg – 36 x 100 mg
<i>Erhaltung<sup>12</sup></i>					
Atezolizumab	840 mg	840 mg	1 x 840 mg	22,1 – 20,1	22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg
	oder				
	1200 mg	1200 mg	1 x 1200 mg	13,4 – 11,4	13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg
	oder				
	1680 mg	1680 mg	2 x 840 mg	9 – 7	18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg
<i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>					
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
	oder				
	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	8,7	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 50 mg + 1 x 100 mg	17,4	17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
nab-Paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup> = 190 mg	190 mg	2 x 100 mg	52,2	104,4 x 100 mg
<i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)</i>					
Carboplatin	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	1 x 450 mg + 1 x 600 mg	17,4	17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg
Gemcitabin	1 250 mg/m <sup>2</sup> = 2375 mg	2 375 mg	2 x 200 mg + 2 x 1000 mg	34,8	69,6 x 200 mg + 69,6 x 1 000 mg
Vinorelbin	25 mg/m <sup>2</sup> – 30 mg/m <sup>2</sup> = 47,5 mg – 57 mg	47,5 mg – 57 mg	1 x 50 mg – 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg – 34,8 x 50 mg + 34,8 x 10 mg
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> = 142,5 mg	142,5 mg	1 x 160 mg	17,4	17,4 x 160 mg
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> = 332,5 mg	332,5 mg	2 x 100 mg + 1 x 150 mg	17,4	34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 950 mg	950 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5 148,68 €	2,00 €	498,43 €	4 648,25 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 10 mg	1 IFK	18,60 €	2,00 €	0,35 €	16,25 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	517,04 €	2,00 €	24,00 €	491,04 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Atezolizumab 840 mg	1 IFK	2 907,75 €	2,00 €	279,03 €	2 626,72 €
Atezolizumab 1200 mg	1 IFK	4 129,23 €	2,00 €	398,62 €	3 728,61 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	146,43 €	1 404,90 €
Bevacizumab 100 mg	1 IFK	397,02 €	2,00 €	36,61 €	358,41 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	2,00 €	13,74 €	285,10 €
Carboplatin 450 mg	1 IFK	228,24 €	2,00 €	10,29 €	215,95 €
Cisplatin 50 mg	1 IFK	47,73 €	2,00 €	4,61 €	41,12 €
Cisplatin 100 mg	1 IFK	84,13 €	2,00 €	9,22 €	72,91 €
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5 148,68 €	2,00 €	498,43 €	4 648,25 €
Docetaxel 160 mg	1 IFK	515,78 €	2,00 €	23,94 €	489,84 €
Gemcitabin 200 mg	1 PIF	28,85 €	2,00 €	0,83 €	26,02 €
Gemcitabin 1000 mg	1 PIF	102,35 €	2,00 €	10,62 €	89,73 €
Ipilimumab 50 mg	1 IFK	3 489,23 €	2,00 €	335,96 €	3 151,27 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	2,00 €	19,82 €	407,15 €
Paclitaxel 100 mg	1 IFK	289,47 €	2,00 €	13,20 €	274,27 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1 PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Nivolumab 120 mg	1 IFK	1 546,96 €	2,00 €	145,81 €	1 399,15 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	517,04 €	2,00 €	24,00 €	491,04 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 10mg	10 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Abkürzungen:					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
IFK = Infusionslösungskonzentrat; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>							
<b>Cisplatin</b>							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrisierung und forcierte Diurese</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		263,11 €
<b>Pemetrexed</b>							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure <sup>15</sup> 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365,0	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 <sup>14</sup> 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1 000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
<b>Paclitaxel</b>							
<i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 20 mg	50 x 20 mg TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	17,4	81,35 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00 €	5,53 €	16,19 €	17,4	112,68 €
Cimetidin 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
<b>Pemetrexed</b>							
<i>2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1))</i>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 4 mg	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €	6	21,56 €

14 Festbetrag

15 Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 – 1 000 µg angegeben ist.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Folsäure <sup>15</sup> 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	70	9,30 € - 15,50 €
Vitamin B12 <sup>14</sup> 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	5 x 1.000 µg ILO	4,49 €	0,22 €	0,20 €	4,07 €	1	4,07 €
<b>17,4 Zyklen</b>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	75,31 €
Folsäure <sup>15</sup> 350 – 1 000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 <sup>14</sup> 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €
<b>Paclitaxel</b>							
<b>2 Zyklen</b> <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	2	30,42 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72	2,00€	5,53 €	16,19 €	2	16,19 €
Cimetidin <sup>14</sup> 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	2	17,40 €
<b>4 - 6 Zyklen</b> <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 20 mg	10 x 20 mg TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €	4 - 6	30,42 € -
	20 x 20 mg TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €		52,09 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	4 - 6	32,82 € - 48,57 €
Cimetidin <sup>14</sup> 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	4 - 6	17,40 € - 34,80 €
<b>17,4 Zyklen</b>							
Dexamethason <sup>14</sup> 2 x 20 mg	50 x 20 mg TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	17,4	81,35 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg	5 x 4 mg ILO	23,72 €	2,00€	5,53 €	16,19 €	17,4	112,68 €
Cimetidin <sup>14</sup> 300 mg i.v.	10 x 200 mg AMP	19,80 €	2,00 €	0,40 €	17,40 €	17,4	60,55 €
<b>Cisplatin</b>							
Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind.							
<i>Hydrisierung und forcierte Diurese</i>							
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	2	91,10 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	6 x 1.000 ml INF	25,09 €	1,25 €	2,05 €	21,79 €	2	21,79 € - 32,58 €
	10 x 1.000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €		
Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag	10 x 500 ml INF	106,22 €	5,31 €	9,81 €	91,10 €	17,4	158,51 €
Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml INF	35,47 €	1,77 €	1,12 €	32,58 €	17,4	170,07 € - 263,11 €
	10 x 500 ml INF	22,72 €	1,14 €	0,69 €	20,89 €		
Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien

zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall,

dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

## Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression  $\geq$  1 % bis  $<$  50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. November 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 20. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. September 2023 5. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken