

Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-37

Version: 1.0

Stand: 28.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1605

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

(NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.04.2023

Interne Projektnummer

A23-37

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Barbara Spix
- Benjamin Becker
- Claudia Kapp
- Maximilian Kind
- Prateek Mishra
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Cemiplimab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03409614, NCT02142738, NCT02220894, NCT02578680, NCT02775435

Keywords

Cemiplimab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03409614, NCT02142738, NCT02220894, NCT02578680, NCT02775435

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Cemiplimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cemiplimab ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, anaplastische-Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab (in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2023 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 E, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.24
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 50 %.....	I.29
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.29
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.30
I 3.1.2 Studiencharakteristika.....	I.34
I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.50
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.51
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.52
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %	I.53
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.53
I 4.1.1 Eingeschlossene Studien	I.54
I 4.1.2 Studiencharakteristika.....	I.58
I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	I.69
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.70
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.71
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.72
I 6 Literatur	I.75
I Anhang A Suchstrategien.....	I.83
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.85

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie	I.7
Tabelle 3: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie	I.25
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab	I.30
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab.....	I.35
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab.....	I.40
Tabelle 8: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie.....	I.54
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie	I.59
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie	I.63
Tabelle 11: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.72

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$).....	I.31
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC).....	I.32
Abbildung 3: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC).....	I.33
Abbildung 4: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %).....	I.55
Abbildung 5: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC).....	I.56
Abbildung 6: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC).....	I.57

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
nab	Nanoparticle albumin bound (Albumin-gebundene Nanopartikel)
NSCLC	nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS1	C-ros Oncogene 1
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPC	Treatment of Physician`s Choice (Behandlung nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes)
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab (in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.04.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, Anaplastische Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie^c 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)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1\%$ und $< 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie^d (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zur definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen.</p> <p>d. Zu Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2].</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) Pembrolizumab als Monotherapie. Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) benennt der pU zunächst pauschal Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er konkretisiert diese Auswahl zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC und Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Albumin-gebundene Nanopartikel(nab)-Paclitaxel für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher für die Bewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die Auswahl des Brückenkomparators ist sachgerecht.

Für die adjustierten indirekten Vergleiche identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie EMPOWER-Lung 3 und aufseiten von Pembrolizumab die Studie KEYNOTE 024 sowie die Studie KEYNOTE 042 und deren Erweiterungsstudie KEYNOTE 042-China. Die Studie KEYNOTE 042-China wird übereinstimmend mit dem pU im Folgenden nicht betrachtet, da keine Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) vorliegen und somit die Ähnlichkeit mit den anderen Studien des indirekten Vergleichs nicht geprüft werden kann.

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

Der pU unterteilt die Population von Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) hinsichtlich der Histologie des NSCLC in 2 Teilpopulationen. Der pU begründet dies damit, dass die Ergebnisse für die Vergleichskante des indirekten Vergleichs nur getrennt nach Histologie vorlägen. Unabhängig von der Frage, ob diese Daten vorliegen, stellt der pU keinerlei Überlegungen dazu an, die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche entsprechend der Fragestellung des G-BA zusammenzufassen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC wählt der pU den Brückenkomparator Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin und zieht jeweils eine Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und nicht plattenepithelialer Histologie des NSCLC der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 heran. Die Ergebnisse der KEYNOTE-Studien auf der Pembrolizumab-Kante des indirekten Vergleichs fasst der pU metaanalytisch zusammen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem NSCLC wählt der pU den Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie des NSCLC der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 042 heran.

Die indirekten Vergleiche des pU können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da der pU ausschließlich Ergebnisse für einen Endpunkt vorlegt und zudem die vorgelegten Teilpopulationen der Studien nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

Bei der Studie EMPOWER-Lung 3 handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IIIC) oder metastasiertem NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen. 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. Des Weiteren musste durch eine molekulargenetische Testung nachgewiesen sein, dass die Patientinnen und Patienten keine EGFR-Mutationen, ALK-Translokationen oder ROS1-Fusionen aufweisen. Ein guter Allgemeinzustand zu Studieneintritt, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1, war ebenfalls vorgegeben.

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) 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 plattenepithelialer Histologie infrage.

Die Gabe von Cemiplimab und die platinbasierten Chemotherapieregime entsprechen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Teilnahmewiderruf.

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

Der pU legt Ergebnisse für 2 Teilpopulationen vor. Zum einen die der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und einer nicht plattenepithelialen Histologie, denen vor Randomisierung eine Therapie mit Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (48 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm) zugeteilt wurde, zum anderen die der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und einer plattenepithelialen Histologie, denen vor Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel + Carboplatin (35 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm) zugeteilt wurde. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Chemotherapie (N = 151) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: 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 Gabe von Pembrolizumab und die platinbasierten Chemotherapieregime entsprachen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt.

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

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed. Der pU zieht für diese Teilpopulation aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 verfügbare Analysen heran. Diese sind eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüferinnen und Prüfärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Die Teilpopulation wird als Treatment-of-Physician`s-Choice(TPC)-Population bezeichnet. Durch dieses Vorgehen werden 50 von 116 (43 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Der pU legt in seinem Dossier lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine abgeschlossene, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. 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. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die Gabe von Pembrolizumab und die platinbasierten Chemotherapieregime entsprechen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin oder des Prüfärztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

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

Der pU legt in seinem Dossier Analysen von 2 Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 042 vor. Zum einen für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, PD-L1-

Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed, zum anderen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel. Diese Analysen aus den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 sind verfügbar, allerdings eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüfärztinnen und Prüfärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Die Teilpopulationen werden jeweils als TPC-Population bezeichnet. Durch dieses Vorgehen werden 123 von 299 (41 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Bei plattenepithelialer Histologie betrifft diese Einschränkung 61 von 181 (34 %) der Patientinnen und Patienten. Die TPC-Populationen werden vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt in seinem Dossier lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Grundsätzlich weisen die 3 Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein ähnliches Studiendesign auf. Für die vorliegenden indirekten Vergleiche wurde vom pU als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt. In den 3 eingeschlossenen Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich. Zur Ermöglichung eines indirekten Vergleiches schränkt der pU diese daher auf einzelne Therapieoptionen ein. Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie des NSCLC zieht der pU aus den Studien EMPOWER-Lung 3 und KEYNOTE 024 bzw. KEYNOTE 042 diejenigen Teilpopulationen heran, deren platinbasierte Chemotherapie aus Pemetrexed + Carboplatin oder Pemetrexed + Cisplatin bestand. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie des NSCLC schränkt der pU die Teilpopulationen der Studien EMPOWER-Lung 3 und KEYNOTE 042 auf Basis des von ihm festgelegten Chemotherapieregimes Carboplatin + Paclitaxel ein. Zugleich zieht der pU zur Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten heran, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) eine geeignete Therapieoption darstellte. Die zuvor beschriebenen Post-hoc-Einschränkungen basierend auf dem Chemotherapieregime und retrospektiver Umfrage zu Carboplatin resultieren darin, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Post-hoc-Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin gemäß AM-RL zum Off-Label-Use

(Anlage VI zum Abschnitt K) wurde vom pU in der Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit ist davon auszugehen, dass sich die vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 relevant von der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 unterscheiden.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

Die Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 unterscheiden sich durch die Post-hoc-Einschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, relevant von der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3. Somit ist die Ähnlichkeit der Teilpopulationen für den indirekten Vergleich nicht gegeben.

Darüber hinaus legt der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse für die indirekten Vergleiche vor. Damit liegen allein aus diesem Grund keine hinreichenden Daten für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor. Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %

Studiendesign und Studienpool

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher für die Bewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und nicht plattenepithelialer Histologie) bzw. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und plattenepithelialer Histologie) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Die Auswahl des Brückenkomparators ist sachgerecht. Im Folgenden werden die beiden vom pU ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapien vereinfacht als Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bezeichnet.

Für die adjustierten indirekten Vergleiche identifiziert der pU aufseiten der Intervention die Studie EMPOWER-Lung 3 und für Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie die RCTs KEYNOTE 189, KEYNOTE 189-Japan, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 407 und KEYNOTE 407-China. Die Studien KEYNOTE 189-Japan, KEYNOTE 021G und KEYNOTE 407-China werden übereinstimmend mit dem pU im Folgenden nicht betrachtet, da keine Angaben für die relevante

Teilpopulation (PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) vorliegen und somit die Ähnlichkeit mit den anderen Studien des indirekten Vergleichs nicht geprüft werden kann.

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

Da die Studie KEYNOTE 189 nur Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialem und die Studie KEYNOTE 407 nur Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem NSCLC umfasst, unterteilt der pU die Population aus Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) hinsichtlich der Histologie des NSCLC in 2 Teilpopulationen. Der pU stellt jedoch keinerlei Überlegungen dazu an, die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche entsprechend der Fragestellung des G-BA zusammenzufassen.

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

Die indirekten Vergleiche des pU können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da der pU ausschließlich Ergebnisse für einen Endpunkt vorlegt und zudem die vorgelegten Teilpopulationen der Studien nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

Die Studienbeschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3 ist Fragestellung 1 zu entnehmen.

Gemäß der 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. Der pU legt daher für die Studie EMPOWER-Lung 3 Daten der Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % vor. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, schränkt der pU zusätzlich die Patientenpopulation für den adjustierten indirekten Vergleich hinsichtlich des verabreichten Chemotherapieregimes ein. Hierfür berücksichtigt er bei nicht plattenepithelialer Histologie nur Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden, und bei plattenepithelialer Histologie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zugeteilt wurden.

Die Teilpopulation mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC umfasst somit 53 vs. 22 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm und die Teilpopulation mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC umfasst 49 vs. 23 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Insgesamt stellt der pU für die Teilpopulationen neben den Patientencharakteristika allerdings nur das Ergebnis des primären Endpunkts Gesamtüberleben dar. Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen in Modul 4 E nicht vor.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Studie KEYNOTE 189

Bei der Studie KEYNOTE 189 handelt es sich um eine noch laufende RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS ≤ 1 unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie gegen das NSCLC-Stadium IV war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 616 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder mit ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt.

Die Gabe von Pembrolizumab und der platinbasierten Chemotherapieregime entsprechen den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Behandlungsabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt.

Die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 sind PFS sowie Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Studie KEYNOTE 407

Bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich um eine noch laufende RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines plattenepithelialen NSCLC im metastasierten Stadium (Stadium IV) eingeschlossen. Patientinnen und Patienten sollten für dieses Stadium noch keine

vorangegangene systemische Therapie 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. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.

In die Studie wurden insgesamt 559 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 278) oder einer carboplatinbasierten Chemotherapie (N = 281) randomisiert.

Die Gabe von Pembrolizumab und der platinbasierten Chemotherapieregime entsprechen weitestgehend den Vorgaben der Fachinformationen.

Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Die primären Endpunkte der Studie sind PFS und Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Aus den Studien auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs ist ebenfalls jeweils nur eine Teilpopulation relevant. Im Gegensatz zu Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Gabe von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen. In der Studie KEYNOTE 189 wurden Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 50 % und in der Studie KEYNOTE 407 unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %.

Der pU greift jedoch auf die Teilpopulationen der beiden KEYNOTE-Studien zurück, welche bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 herangezogen wurden. Die beiden Teilpopulationen wurden eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 50 %, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüferinnen und Prüfärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Teilpopulationen wurden jeweils als TPC-Population bezeichnet. Durch dieses Vorgehen werden 126 von 260 (48 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC (KEYNOTE 189), denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Bei plattenepithelialer

Histologie (KEYNOTE 407) betrifft diese Einschränkung 91 von 401 (23 %) der Patientinnen und Patienten. Die TPC-Populationen, welche jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 % enthalten, werden vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und wird im Folgenden erläutert.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studienpopulation

Grundsätzlich weisen die 3 Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 ein ähnliches Studiendesign auf. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Studienpopulationen nicht ähnlich genug für einen indirekten Vergleich sind. Dies liegt darin begründet, dass die Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten beinhalten, die nicht von der Fragestellung umfasst sind. Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie sind Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % für die vorliegende Fragestellung relevant. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 %, welche somit nicht Teil der Fragestellung sind, beläuft 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. Das Vorgehen des pU, die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 % in die Ähnlichkeitsprüfung einzubeziehen ist nicht sachgerecht.

Des Weiteren ist – analog zu Fragestellung 1 – davon auszugehen, dass sich die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 jeweils durch die Post-hoc-Einschränkung der Teilpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, von der Studie EMPOWER-Lung 3 hinsichtlich der Studienpopulation relevant unterscheiden.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

Zusammenfassend führen insbesondere die zuvor beschriebene Post-hoc-Einschränkung der Teilpopulation und der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs, welcher nicht von der Fragestellung 2 umfasst ist, dazu, dass die vorgelegten Teilpopulationen nicht ähnlich genug für einen indirekten Vergleich sind und somit die beiden vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar sind.

Des Weiteren legt der pU nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse für die indirekten Vergleiche vor. Damit liegen allein aus diesem Grund keine hinreichenden Daten

für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor. Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 50 %

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in 1 bis 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie.

Tabelle 3: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie^c 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) 	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 3: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in ≥ 1 % und < 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie^e (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 3: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zur definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen.</p> <p>d. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.</p> <p>e. Zu Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2].</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (im Folgenden Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine epidermale Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, Anaplastische Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie^c 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)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
2	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1\%$ und $< 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie^d (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2)

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie (mehrsseitige Tabelle)

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zur definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen.</p> <p>d. Zu Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2].</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %

Der pU folgt weitgehend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt für Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) Pembrolizumab als Monotherapie. Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) benennt der pU zunächst pauschal Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er konkretisiert diese Auswahl zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit einem nicht plattenepithelialen NSCLC und Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Albumin-gebundene Nanopartikel(nab)-Paclitaxel für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC.

Der pU weicht für Fragestellung 1 und 2 in einzelnen Punkten von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Diese Abweichungen des pU bleiben jedoch für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 15.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher [3] für die Bewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators damit, dass es sich bei der identifizierten Studie EMPOWER-Lung 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) um die einzige RCT im relevanten Anwendungsgebiet handelt und somit ein Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab) nur mit einer platinbasierten

Chemotherapie als Brückenkomparator möglich sei. Die Auswahl des Brückenkomparators ist sachgerecht.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für die vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
EMPOWER-Lung 3 ^d (R2810-ONC-16113)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7-10]
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEYNOTE 024	nein	nein	ja	nein	ja [11,12]	ja [13-27]
KEYNOTE 042	nein	nein	ja	nein	ja [28,29]	ja [21-27,30-34]
KEYNOTE 042-China	nein	nein	ja	nein	ja [35]	ja [36]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Der Studienpool des pU umfasst für Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie die Zulassungsstudie EMPOWER-Lung 3 und für Pembrolizumab als Monotherapie die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sowie KEYNOTE 042-China.

Die Studie EMPOWER-Lung 3 ist eine 2-teilige RCT. Beide Teile sind unabhängig voneinander. Teil 1 ist eine offene, 3-armige Studie zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte

Chemotherapie + Ipilimumab bzw. Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie bei Patientinnen und Patienten, die eine PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen aufweisen. Der pU schließt Teil 1 der Studie EMPOWER-Lung 3 aus und zieht ausschließlich Teil 2 im Rahmen der Nutzenbewertung heran. Er begründet dies damit, dass Teil 1 der Studie noch nicht abgeschlossen sei und somit keine Ergebnisse vorlägen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Im Folgenden wird für die Nutzenbewertung nur Teil 2 der Studie EMPOWER-Lung 3 betrachtet.

Die Erweiterungsstudie KEYNOTE 042-China wurde nach demselben Studienprotokoll wie die Studie KEYNOTE 042 durchgeführt. Da für die Studie KEYNOTE 042-China keine Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) vorliegen, betrachtet der pU die Studie im indirekten Vergleich nicht. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, denn Voraussetzung für eine Berücksichtigung der KEYNOTE 042-China im indirekten Vergleich ist unter anderem, dass die Patientenpopulationen der Studien im indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind. Die Ähnlichkeit kann ohne die Angaben zur relevanten Teilpopulation nicht geprüft werden. Die Studie KEYNOTE 042-China wird im Folgenden nicht betrachtet.

Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

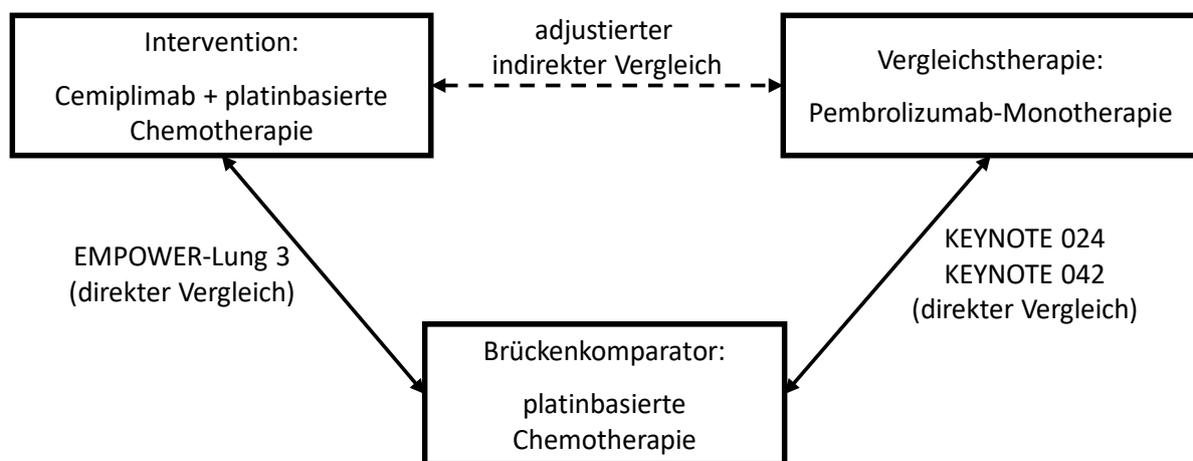


Abbildung 1: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$)

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

Der pU unterteilt die Population von Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) hinsichtlich der Histologie des NSCLC in 2 Teilpopulationen. Der pU begründet dies damit, dass die Ergebnisse für die Vergleichskante des indirekten Vergleichs nur getrennt nach Histologie vorlägen. Unabhängig von der Frage,

ob diese Daten vorliegen, stellt der pU keinerlei Überlegungen dazu an, die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche entsprechend der Fragestellung des G-BA zusammenzufassen. Im Folgenden sind die vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche dargestellt:

- Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und nicht plattenepitheliale NSCLC legt der pU einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin vor.
- Für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und plattenepitheliale NSCLC legt der pU einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin vor.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC zieht der pU jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und nicht plattenepithelialer Histologie des NSCLC der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 heran. Die Ergebnisse der KEYNOTE-Studien auf der Pembrolizumab-Kante des indirekten Vergleichs fasst der pU metaanalytisch zusammen. Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

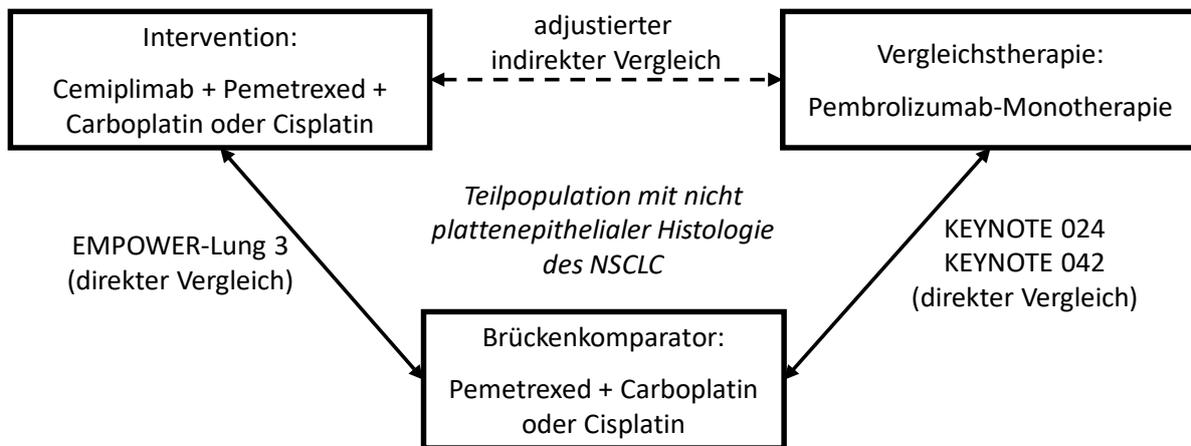


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC)

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC zieht der pU jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie des NSCLC der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 042 heran. Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 3 dargestellt.

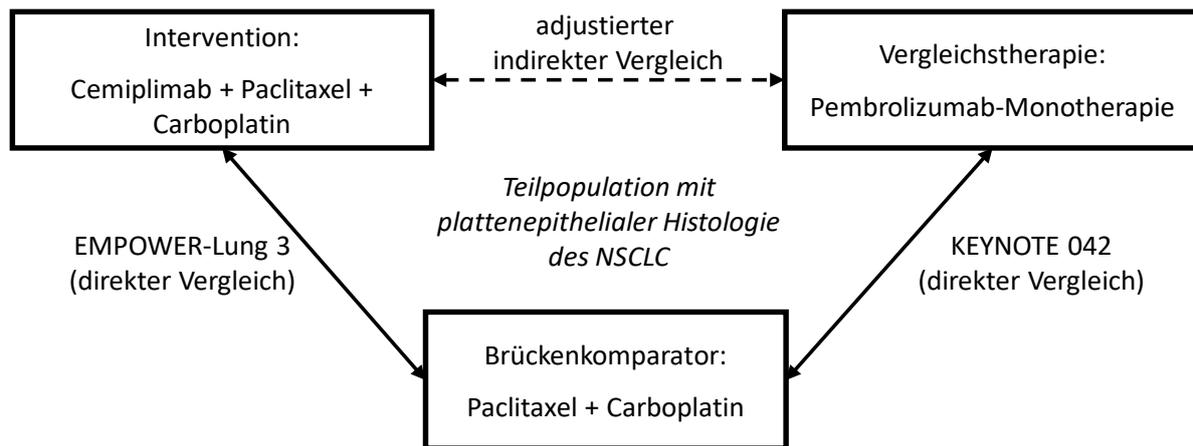


Abbildung 3: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab-Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC)

Vom pU vorgelegte Ergebnisse der indirekten Vergleiche nur für den Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU legt für beide indirekte Vergleiche lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse vor. Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen in Modul 4 E nicht vor. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass die Ergebnisse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund des offenen Studiendesigns potenziell hoch verzerrt seien und deshalb nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen werden könnten. Das Vorgehen des pUs ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte im indirekten Vergleich sind erforderlich, um eine entsprechende Abwägung von Nutzen und Schaden vornehmen zu können. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials und der damit verbundenen Interpretierbarkeit der Ergebnisse erfolgt jeweils endpunktspezifisch. Damit liegen bereits aus diesem Grund keine hinreichenden Daten für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor.

Ähnlichkeit der Studienpopulation nicht gegeben und vom pU vorgelegte Analysen für den indirekten Vergleich nicht verwertbar

Die Ähnlichkeit der Studienpopulationen ist nicht gegeben. Maßgeblich dafür ist, dass der pU eine retrospektiv eingeschränkte Teilpopulation der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aus früheren Nutzenbewertungsverfahren heranzieht. Durch diese Einschränkung wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die gemäß der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Es ist davon auszugehen, dass sich die relevante Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 von den vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 relevant unterscheidet. Darüber hinaus können für die Bewertung der

Ähnlichkeit der Studien weitere Aspekte aufgrund fehlender Angaben (Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden (siehe Abschnitt I 3.1.2).

Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
EMPOWER- Lung 3	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC, plattenepithelial oder nicht plattenepithelial, ohne EGFR-Mutation, ALK-, ROS1-Translokation, ECOG-PS ≤ 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Stadium IIIB oder IIIC und keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie oder ▪ im Stadium IV, ohne vorangegangene systemische Therapie^{b, c} 	Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ^d (N = 312) Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^d (N = 154) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen^e:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-L1-Expression ≥ 50 %, nicht plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cemiplimab + Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 48) ▫ Placebo + Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 21) ▪ PD-L1-Expression ≥ 50 %, plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cemiplimab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 35) ▫ Placebo + Paclitaxel + Carboplatin (n = 21) 	Screening: 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis zur Progression, Tod, Teilnahmewiderruf, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Folgetherapie oder nach maximal 108 Wochen Cemiplimab Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	74 Zentren in: China, Georgien, Griechenland, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Thailand, Türkei, Ukraine 31.05.2019–laufend Datenschnitte: 03.01.2021 ^f 14.06.2021 ^g 14.06.2022 ^h	primär: Gesamt- überleben sekundär: Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEYNOTE 024	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS ≥ 50 %), ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^{b, c}	Pembrolizumab (N = 154) platinbasierte Chemotherapie (N = 151) davon vom pU vorgelegte Teilpopulation (TPC Survey Population) ^{e, i} : ▪ nicht plattenepithelial ▫ Pembrolizumab (n = 75) ▫ Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 74)	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^j Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	142 Zentren in: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Spanien, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2014–05/2016 ^k Datenschnitte: 09.05.2016 ^k 10.07.2017 (finale Gesamtüberleben-Analyse) 01.06.2020 (5 Jahres-Gesamtüberleben-Analyse)	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 042	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, PD-L1- exprimierende Tumoren (TPS $\geq 1\%$), ohne EGFR- Mutation, ohne ALK- Translokation, ECOG- PS ≤ 1 , ohne vorangegangene systemische Therapie ^{b, c}	Pembrolizumab (N = 637) platinbasierte Chemotherapie (N = 637) davon vom pU vorgelegte Teilpopulation (TPC Survey Population) ^{e, i} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-L1-Expression $\geq 50\%$, nicht plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pembrolizumab (n = 90) ▫ Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 86) ▪ PD-L1-Expression $\geq 50\%$, plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pembrolizumab (n = 57) ▫ Paclitaxel + Carboplatin (n = 63) 	Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^j Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	196 Zentren in: Argentinien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Estland, Guatemala, Hongkong, Japan, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Malaysia, Mexiko, Peru, Philippinen, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Südafrika, Südkorea, Schweden, Schweiz, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam 11/2014–09/2022 Datenschnitte: 26.02.2018 04.09.2018 (finale PFS Analyse)	primär: Gesamt- überleben sekundär: UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, musste die letzte Behandlung mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein.</p> <p>c. Ohne vorangehende systemische Therapie des metastasierten NSCLC-Stadiums (KEYNOTE 024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC-Stadium (KEYNOTE 042, EMPOWER-Lung 3).</p> <p>d. Vor Randomisierung wurde nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers gemäß dem lokalen Behandlungsstandard patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Chemotherapien ausgewählt: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Paclitaxel + Carboplatin. Kombinationen mit Pemetrexed waren ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erlaubt.</p> <p>e. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die vor der Randomisierung einer platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 024, EMPOWER-Lung 3) bzw. Carboplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 042) zugeteilt wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die vor der Randomisierung einer platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel (KEYNOTE 042, EMPOWER-Lung 3) zugeteilt wurden.</p> <p>f. 1. geplante Interimsanalyse nach Eintreten von etwa 146 Todesfällen (50 %).</p> <p>g. 2. geplante Interimsanalyse nach Eintreten von etwa 204 Todesfällen (70 %), Primäranalyse.</p> <p>h. Zu diesem Datenschnitt wurden 2 Post-hoc-Analysen durchgeführt. Mit der 2. Post-hoc-Analyse wurde die primäre Analyse auf das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet aktualisiert und somit auf Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ eingeschränkt.</p> <p>i. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die gemäß den Ergebnissen der TPC-Befragung des pU entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) von Carboplatin behandelt wurden und eine PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass in der gesamten Studienpopulation nur $< 5\%$ der Patientinnen und Patienten (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) die „second course phase“ erreicht haben.</p> <p>k. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Chemotherapie im Gesamtüberleben wurde die Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (09.05.2016) beendet. Dieser 2. Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsbereich mit ausschließlich platinbasierter Chemotherapie wurde angeboten, in den Pembrolizumab-Arm zu wechseln.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
<p>ALK: anaplastische Lymphokinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: vom pU ausgewertete bzw. vorgelegte Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROS1: c-ros-Onkogen 1; TPC: Treatment of Physician`s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie		
EMPOWER-Lung 3	<p>Cemiplimab 350 mg, i. v. (als 30-minütige Infusion), nachfolgend auf platinbasierte Chemotherapie, i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Therapieregime – Platinbasierte Chemotherapie^a</u></p> <p>Induktionstherapie, 4 Zyklen</p> <p>plattenepithelial und nicht plattenepithelial</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder ▫ Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v. + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v., jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus oder ▫ Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v. + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v., jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus <p>Erhaltungsphase</p> <p>nur nicht plattenepithelial</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach 4 Zyklen Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin war eine Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verpflichtend 	<p>Placebo als i. v. Infusion, nachfolgend auf platinbasierte Chemotherapie, i. v., an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p>
Dosisanpassungen		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ Cemiplimab: keine Dosisänderung erlaubt; Therapieunterbrechungen ≤ 84 Tage aufgrund von Toxizität erlaubt^b ▫ platinbasierte Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß den regionalen Leitlinien erlaubt 		
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ adjuvante oder neoadjuvante platinbasierte Chemotherapie (nach Operation und / oder Strahlentherapie) ≥ 6 Monate vor Entwicklung einer rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▫ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC ▫ andere Prüfpräparate ≤ 30 Tage vor Studieneinschluss oder ≤ 5 Halbwertszeiten des Prüfpräparats ▫ Anti-PD-1- oder Anti-PD-L1-Wirkstoffe ▫ anderen Immunmodulatoren (z. B. Antikörper gegen CTLA-4) ≤ 6 Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▫ systemische Kortikosteroide (> 10 mg Prednison / Tag oder Äquivalent)^c ≤ 14 Tage vor Randomisierung ▫ Lebendimpfstoffe ≤ 30 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EMPOWER- Lung 3 (Fort- setzung)	<p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Cemiplimab: nur bei infusionsbedingten Reaktionen (ab Zyklus 2) Diphenhydramin oder Äquivalent und / oder Paracetamol, falls notwendig Kortikosteroide ▪ für platinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel: Kortikosteroide, Diphenhydramin und H2-Rezeptor-Antagonisten ▪ für platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed: Kortikosteroide, Folsäure und Vitamin B12^d ▪ für Cisplatin-basierte Chemotherapie: ausreichende Hydratisierung und hochwirksame antiemetische Kombinationstherapie <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate, Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen erlaubt ▪ kurzzeitige Einnahme von systemischen Kortikosteroiden zur Prophylaxe oder Behandlung von Nicht-Autoimmunerkrankungen erlaubt 	
Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie		
KEYNOTE 024	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>platinbasierte Chemotherapie^a für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v.</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</p> <p>Gemcitabin 1250 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder</p> <p>Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>+</p> <p>Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u></p> <p>nur nicht plattenepithelial:</p> <p>nach mindestens 4 Zyklen Carboplatin + Pemetrexed, Cisplatin + Pemetrexed oder Paclitaxel + Carboplatin, war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 024 (Fortsetzung)	<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt ▪ platinbasierte Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie und / oder Strahlentherapie im Rahmen einer neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie für Stadium IV NSCLC ▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpointinhibitoren <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Immuntherapien als Pembrolizumab ▪ andere Chemotherapien ▪ operative Eingriffe zur Symptom- und Tumorkontrolle ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Chemotherapie ▪ Bisphosphonate oder Anti-RANK-L-Inhibitoren^e 	
KEYNOTE 042	Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus	<p>carboplatinbasierte Chemotherapie^a für 4 bis maximal 6 Zyklen:</p> <p>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen) nur nicht plattenepithelial: Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>nicht plattenepithelial und plattenepithelial: Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u> nur nicht plattenepithelial: nach mindestens 4 Zyklen der platinbasierten Chemotherapie war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferin bzw. des Prüfers</p>

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 042 (Fortsetzung)	<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) ▪ Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt <p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 6 Monate vor Entwicklung der metastasierenden Erkrankung erfolgt sein <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium ▪ CD137 Agonisten, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 und CTLA-4 therapeutische Antikörper oder Immuncheckpointinhibitoren <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie 	
<p>a. Die platinbasierte Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt patientenindividuell ausgewählt.</p> <p>b. Bei Uveitis mit CTCAE-Grad ≥ 3 und bei allen nicht hämatologischen UEs mit CTCAE-Grad 4 war ein Therapieabbruch erforderlich.</p> <p>c. Als physiologische Ersatzdosierungen erlaubt (auch > 10 mg Prednison / Tag oder Äquivalent), sofern nicht zur Immunsuppression verabreicht.</p> <p>d. Vitaminzufuhr ≤ 3 Tage vor Randomisierung für Patienten mit nicht plattenepitheliales NSCLC</p> <p>e. Diese Therapien durften nur in der Studie fortgesetzt werden, falls der Therapiebeginn vor Studieneintritt lag.</p> <p>AUC: Area under the curve; CD137: cluster of differentiation 137; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Studiendesign

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

Bei der Studie EMPOWER-Lung 3 handelt es sich um eine noch laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem, lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IIIC) oder metastasiertem NSCLC (Stadium IV) eingeschlossen. 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. Des Weiteren musste durch eine molekulargenetische Testung nachgewiesen sein, dass die Patientinnen und Patienten keine EGFR-Mutationen, ALK-Translokationen oder ROS1-Fusionen aufweisen. Ein guter Allgemeinzustand zu Studieneintritt, entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1, war ebenfalls vorgegeben.

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) 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 plattenepithelialer Histologie infrage. Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin / den Prüfarzt gemäß den regionalen Leitlinien bzw. Regelversorgung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial) und nach PD-L1-Expression (< 1 % vs. 1 bis 49 % vs. ≥ 50 %). Dabei wurde der Anteil an Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie auf 50 % begrenzt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression in < 1 % der Tumorzellen wurde auf 30 %, mit einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen auf 70 % und mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen auf 30-40 % eingeschränkt. Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde mittels eines immunohistochemischen Assays (SP263 Assay) bestimmt.

Die Gabe von Cemiplimab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [37]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 108 Wochen. Die Kombination aus Pemetrexed + Cisplatin wird gemäß den Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen appliziert [38,39]. Für die Dosierung von Pemetrexed bzw. Paclitaxel jeweils in Kombination mit Carboplatin liegen weder in den jeweiligen Fachinformationen [38,40,41] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Angaben vor. Abweichend zur Fachinformation [39,41] wird Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin in einer Dosierung von 200 mg/m² Körperoberfläche (KOF) Paclitaxel anstelle von 175 mg/m² KOF verabreicht, gefolgt von Cisplatin mit einer Dosierung von 75 mg/m² KOF statt 80 mg/m² KOF. Die platinbasierten Chemotherapien werden jeweils an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus über einen Zeitraum von 4 Zyklen appliziert. Im Falle einer Therapie mit Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin bei nicht plattenepithelialer Histologie des NSCLC ist nach der Induktionsphase von 4 Zyklen eine Weiterbehandlung mit Pemetrexed verpflichtend.

Die Behandlung erfolgt bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Teilnahmewiderruf. Nach bestätigter Progression im Cemiplimab-Arm vor dem Erreichen der

108. Behandlungswoche sowie bestätigter Eignung durch die Prüferin / den Prüfer können Patientinnen und Patienten mit Cemiplimab weiterbehandelt werden. Für Patientinnen und Patienten mit bestätigter Krankheitsprogression im Vergleichsarm wird die Studienbehandlung beendet. Ein Wechsel zu der Therapie im Interventionsarm ist nicht möglich.

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

Datenschnitte

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

- 1. Datenschnitt vom 03.01.2021: Die 1. präspezifizierte Interimsanalyse war geplant nach dem Auftreten von 146 (50 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation.
- 2. Datenschnitt vom 14.06.2021: Die 2. präspezifizierte Interimsanalyse (Primäranalyse) war geplant nach dem Auftreten von 204 (70 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation.
- 3. Datenschnitt vom 14.06.2022: Hierbei handelt es sich um einen post hoc durchgeführten Datenschnitt. Die Analysen wurden auf das von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassene Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 1 %) aktualisiert. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts sind im EPAR dargestellt.

Vom pU vorgelegte Ergebnisse der Studie EMPOWER-Lung 3

Der pU legt ausschließlich die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 14.06.2022 für 2 Teilpopulationen vor. Zum einen die der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 50 % und einer nicht plattenepithelialen Histologie, denen vor Randomisierung eine Therapie mit Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (48 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm) zugeteilt wurde, zum anderen die der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 50 % und einer plattenepithelialen Histologie, denen vor der Randomisierung eine Therapie mit Paclitaxel + Carboplatin (35 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm) zugeteilt wurde. Der pU legt ausschließlich Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor, Angaben zu weiteren Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen fehlen, wie auch die Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt vom 14.06.2021.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

Bei der Studie KEYNOTE 024 handelt es sich – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A17-06, A19-30 und A21-98 beschrieben – um eine abgeschlossene, offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Chemotherapie (N = 151) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: 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. Welche Behandlung für eine Patientin bzw. einen Patienten geeignet war, wurde vor Randomisierung von einer Prüferärztin bzw. einem Prüferarzt patientenindividuell entschieden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0, 1).

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt. Die Gabe von Pembrolizumab entsprach den Vorgaben der Fachinformation [42]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen (105 Wochen). Auch die platinbasierten Chemotherapien (Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin) wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [38-41,43]. Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin lagen weder in den jeweiligen Fachinformationen [40,41] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Angaben vor. 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 und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach

Krankheitsprogression konnten Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Die Zulassung von Pembrolizumab sieht diese Behandlungsoption nach vorheriger Chemotherapie vor. Darüber hinaus gab es keine Vorgaben bezüglich Folgetherapien.

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

Vom pU vorgelegte Ergebnisse der Studie KEYNOTE 024

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 024 zum Datenschnitt 09.05.2016 vor. Hierbei handelt es sich um die 2. Interimsanalyse, welche auch in den vorherigen Projekten A19-30 und A21-98 herangezogen wurde. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed. Der pU zieht für diese Teilpopulation aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 verfügbare Analysen heran. Diese sind eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüffärztinnen und Prüffärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Im Rahmen dieser Umfrage wurden für die Beurteilung, ob Carboplatin eine geeignetere Therapieoption als Cisplatin darstellte, verschiedene Kriterien herangezogen. Dazu zählten Sicherheits- bzw. Wirksamkeitsbedenken gegenüber Cisplatin, Kontraindikationen durch bestehende Komorbiditäten (z. B. Tinnitus, Niereninsuffizienz und Neuropathien) sowie das Toxizitätsprofil der beiden Substanzen. Patientinnen und Patienten, die aufgrund dieser Kriterien mit Carboplatin behandelt worden waren, gingen in die Teilpopulation ein, die als Treatment-of-Physician's-Choice (TPC)-Population bezeichnet wird. Durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation werden 50 von 116 (43 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Die TPC-Teilpopulation wird vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt in seinem Dossier lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A19-30, A19-31 und A21-98 beschrieben – eine abgeschlossene, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. 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. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Welche Behandlungsoption (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) für eine Patientin bzw. einen Patienten im Falle einer Randomisierung zum Vergleichsarm geeignet wäre, wurde vor Randomisierung von einer Prüferin bzw. einem Prüfer patientenindividuell entschieden, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), PD-L1-Expression ($\geq 50\%$, 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien, nicht Ostasien). Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [42]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen (105 Wochen). Auch die platinbasierte Chemotherapie Pemetrexed + Carboplatin wurde gemäß den Anforderungen der Fachinformationen verabreicht [38,40,41]. Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin lagen weder in den jeweiligen Fachinformationen [40,41] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Angaben vor. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen.

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferin oder des Prüfers oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) konnten die Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gab es keine Einschränkung. Ein Wechsel der Behandlung nach Krankheitsprogress von der Vergleichstherapie zu einer Pembrolizumab-Monotherapie war nicht explizit Teil des Studiendesigns.

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

Vom pU vorgelegte Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042

Der pU legt in seinem Dossier Analysen von 2 Teilpopulationen der Studie KEYNOTE 042 zum Datenschnitt 26.02.2018 vor. Hierbei handelt es sich um die 2. Interimsanalyse, welche auch in den vorherigen Projekten A19-30, A19-31 und A21-98 herangezogen wurde. Diese 2 Teilpopulationen umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed, zum anderen Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel. Diese Analysen aus den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 sind verfügbar, allerdings eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüferärztinnen und Prüferärzten gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Die Teilpopulationen werden jeweils als TPC-Population bezeichnet (siehe auch Studie KEYNOTE 024). Durch dieses Vorgehen werden 123 von 299 (41 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie betrifft diese Einschränkung 61 von 181 (34 %) der Patientinnen und Patienten. Die TPC-Populationen werden vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen. Der pU legt in seinem Dossier lediglich die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben vor.

Vorgelegte Patientencharakteristika nicht sinnvoll interpretierbar

Der pU stellt in Modul 4 E für die Studie EMPOWER-Lung 3 die Patientencharakteristika für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ getrennt nach plattenepithelialer (N = 56) und nicht plattenepithelialer (N = 69) Histologie dar. Für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 legt der pU in Modul 4 E Patientencharakteristika der post hoc eingeschränkten Teilpopulationen vor, in die lediglich die gemäß Prüferarzt-Einschätzung für eine Behandlung mit Carboplatin geeigneten Patientinnen und Patienten eingingen. Diese unterschiedlichen Operationalisierungen zur Bildung der Teilpopulationen aufseiten der EMPOWER-Lung 3 gegenüber den KEYNOTE-Studien führen dazu, dass die vom pU vorgelegten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Eine sinnvolle Interpretation der vorgelegten Patientencharakteristika ist daher nicht möglich.

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer unvollständig bzw. fehlend

Nur für die Studie EMPOWER-Lung 3 liegen Angaben zur Behandlungsdauer vor. Angaben zur Beobachtungsdauer fehlen für alle Studien gänzlich.

Aufgrund dessen ist eine Einschätzung der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten nicht möglich.

Angaben zu Folgetherapien fehlen

Angaben zu den Folgetherapien fehlen in Modul 4 E sowohl für die Studie EMPOWER-Lung 3 als auch für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042.

Aufgrund dessen ist eine Einschätzung der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Folgebehandlungen der Patientinnen und Patienten nicht möglich.

I 3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Nachfolgend werden zentrale Aspekte, die die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffen über die in Abschnitt I 3.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus diskutiert.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Grundsätzlich weisen die 3 Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein ähnliches Studiendesign auf. Für die vorliegenden adjustierten indirekten Vergleiche wurde vom pU als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt. In den 3 eingeschlossenen Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich (siehe auch Tabelle 7). Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, schränkt der pU diese daher auf einzelne Therapieoptionen ein. Für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie des NSCLC zieht der pU aus den Studien EMPOWER-Lung 3 und KEYNOTE 024 bzw. 042 diejenigen Teilpopulationen heran, deren platinbasierte Chemotherapie aus Pemetrexed + Carboplatin oder Pemetrexed + Cisplatin bestand. Für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie des NSCLC schränkt der pU die Teilpopulationen der Studien EMPOWER-Lung 3 und KEYNOTE 042 auf Basis des von ihm festgelegten Chemotherapieregimes Carboplatin + Paclitaxel ein. Zugleich zieht der pU zur Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten heran, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin entsprechend den Vorgaben der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) eine geeignete Therapieoption darstellte (siehe Tabelle 6). Die zuvor beschriebenen Post-hoc-Einschränkungen basierend auf dem Chemotherapieregime und retrospektiver Umfrage zu Carboplatin resultieren darin, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Dies führt beispielsweise dazu, dass bei der Studie KEYNOTE 024 43 % der Patientinnen und Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt werden. Eine derartige Post-hoc-Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin gemäß AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) wurde vom pU in der Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit ist davon auszugehen, dass sich

die vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 relevant von der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 unterscheiden.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit u. a. hinsichtlich des Studiendesigns, der Intervention, des Brückenkomparators, der Patientencharakteristika, der Behandlung- und Beobachtungsdauer und der Folgetherapien. Die vom pU in Modul 4 E vorgelegten Patientencharakteristika sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die gebildeten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Die Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer, zu Folgetherapien und zur Verteilung der Platinkomponente für die vorgelegten Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 sowie der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind lückenhaft bzw. fehlen gänzlich.

Insbesondere ist davon auszugehen, dass sich die Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 durch die Post-hoc-Einschränkung auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, von der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 relevant unterscheiden.

Des Weiteren legt der pU zwar für die Gesamtpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, aber für die von ihm gebildeten Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und nicht plattenepithelialer Histologie bzw. plattenepithelialer Histologie macht er ausschließlich Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben und zieht auch nur diesen für die indirekten Vergleiche heran. Letzteres begründet er damit, dass alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben in den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind und daher nicht zur Ableitung des Zusatznutzens im Rahmen eines adjustierten indirekten Vergleiches herangezogen werden können. Diese Begründung ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte im indirekten Vergleich sind erforderlich, um eine entsprechende Abwägung von Nutzen und Schaden vornehmen zu können. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials und der damit verbundenen Interpretierbarkeit der Ergebnisse erfolgt jeweils endpunktspezifisch. Damit liegen bereits aus diesem Grund keine hinreichenden Daten für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen

und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – unabhängig von der PD-L1-Expression und der Histologie des NSCLC – einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 15.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.02.2023)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 04.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher [3] für die Bewertung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und nicht plattenepithelialer Histologie) bzw. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und plattenepithelialer Histologie) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor. Im Folgenden werden die beiden vom pU ausgewählten

Vergleichstherapien vereinfacht als Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bezeichnet.

Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparsators damit, dass es sich bei der identifizierten Studie EMPOWER-Lung 3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie) um die einzige RCT im relevanten Anwendungsgebiet handelt und somit ein Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie) nur mit einer platinbasierten Chemotherapie als Brückenkomparsator möglich sei. Die Auswahl des Brückenkomparsators ist sachgerecht.

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde für den vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 8: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
EMPOWER-Lung 3 ^d (R2810-ONC-16113)	ja	ja	nein	ja [4]	ja [5,6]	ja [7-10]
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEYNOTE 189	nein	nein	ja	nein	ja [44,45]	ja [21-23,46-49]
KEYNOTE 189-Japan	nein	nein	ja	nein	ja [50]	ja [51]
KEYNOTE 021G	nein	nein	ja	nein	ja [52]	ja [53,54]
KEYNOTE 407	nein	nein	ja	nein	ja [55,56]	ja [32-34,57-60]
KEYNOTE 407-China	nein	nein	ja	nein	ja [61]	ja [62]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Bezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

Der Studienpool des pU umfasst für Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie die RCT EMPOWER-Lung 3 und für Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie die RCTs KEYNOTE 189, KEYNOTE 189-Japan, KEYNOTE 021G, KEYNOTE 407 und KEYNOTE 407-China.

Die Erweiterungsstudien KEYNOTE 189-Japan bzw. KEYNOTE 407-China wurden nach demselben Studienprotokoll wie die Studien KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 407 durchgeführt. Der pU zieht die Studien KEYNOTE 189-Japan bzw. KEYNOTE 407-China nicht für die indirekten Vergleiche heran, da die Daten der Extensionsstudien nicht in vergleichbar aufbereiteter Form wie für die Studien KEYNOTE 189 bzw. KEYNOTE 407 zur Verfügung stehen. Auch für die Studie KEYNOTE 021G liegen keine Angaben für die relevante Teilpopulation (PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) vor. Dadurch fehlen Angaben beispielsweise zu Patientencharakteristika, Chemotherapieregime, Behandlungs- und Beobachtungsdauern sowie zu Ergebnissen für die relevante Teilpopulation. Voraussetzung für eine Berücksichtigung der Studien im indirekten Vergleich ist unter anderem, dass die Patientenpopulationen der Studien im indirekten Vergleich hinreichend ähnlich sind. Die Ähnlichkeit kann ohne Angaben für die relevante Teilpopulation nicht geprüft werden. Die Nichtberücksichtigung der Studien KEYNOTE 189-Japan, KEYNOTE 021G und KEYNOTE 407-China ist sachgerecht.

Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 4 dargestellt.

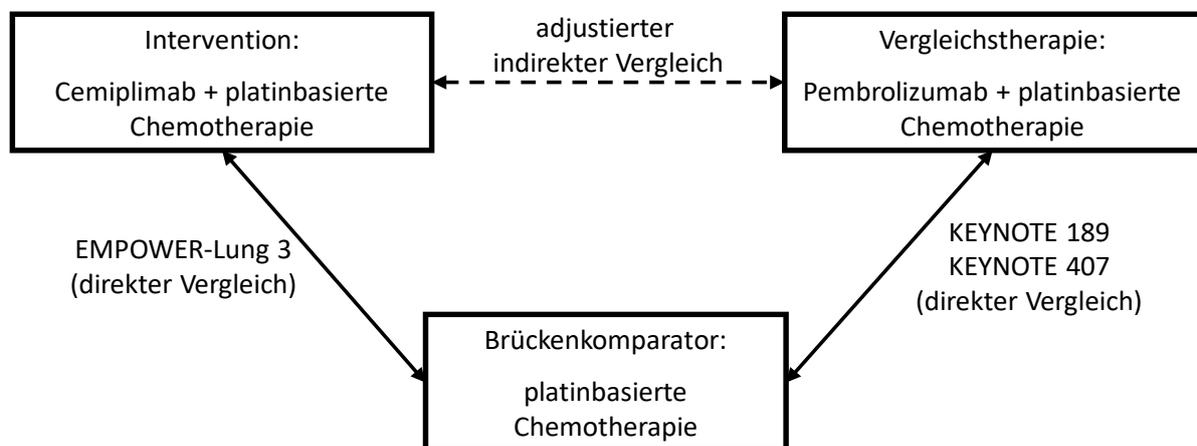


Abbildung 4: Studienpool für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %)

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

Da die Studie KEYNOTE 189 nur Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialelem und die Studie KEYNOTE 407 nur Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialelem NSCLC

umfasst, unterteilt der pU die Population aus Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) hinsichtlich der Histologie des NSCLC in 2 Teilpopulationen:

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % und nicht plattenepitheliales NSCLC
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % und plattenepitheliales NSCLC

Der pU stellt jedoch keinerlei Überlegungen dazu an, die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche entsprechend der Fragestellung des G-BA zusammenzufassen.

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliales NSCLC zieht der pU jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 189 heran. Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 5 dargestellt.

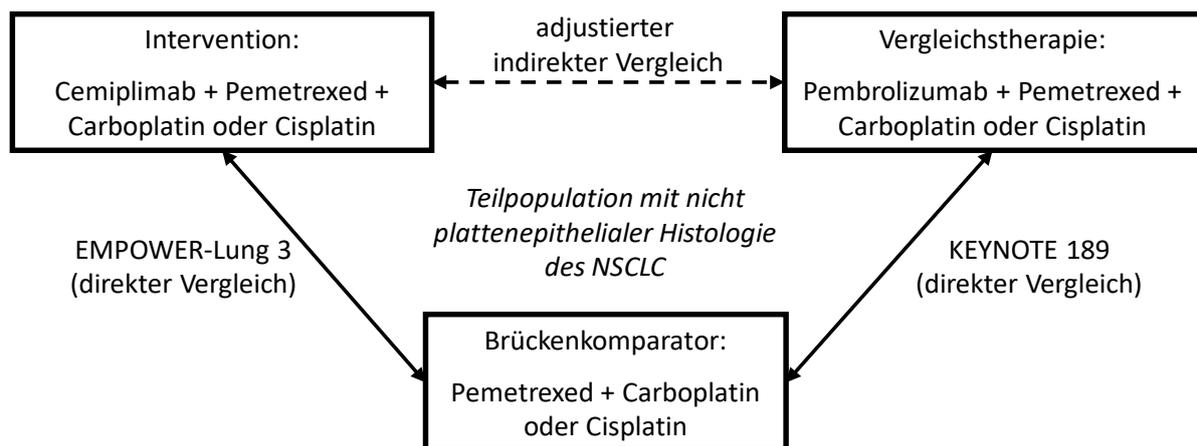


Abbildung 5: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC)

Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliales NSCLC zieht der pU jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 407 heran. Der adjustierte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 6 dargestellt.

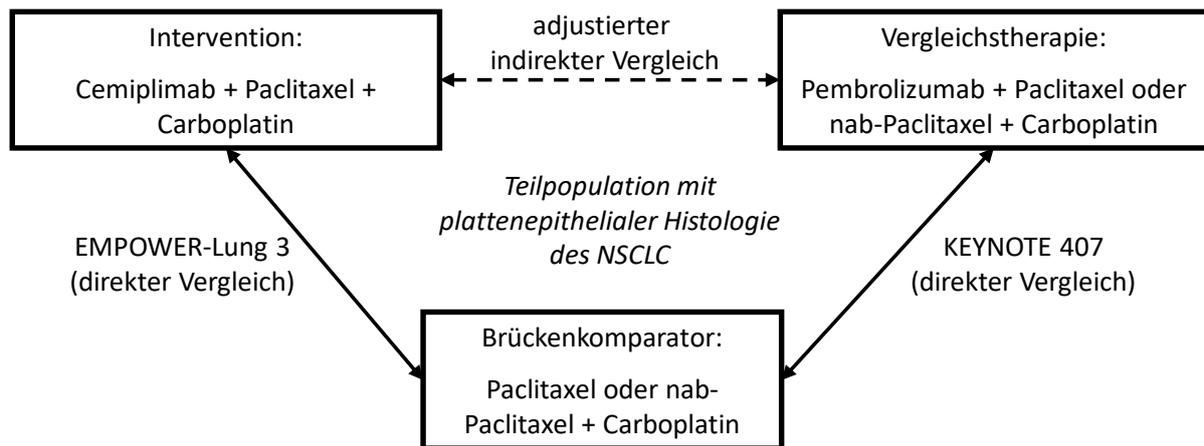


Abbildung 6: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie und Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie (Patientinnen und Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC)

Vom pU vorgelegte Ergebnisse der indirekten Vergleiche nur für den Endpunkt Gesamtüberleben

Der pU legt für beide indirekte Vergleiche lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben Ergebnisse vor. Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen in Modul 4 E nicht vor. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass keine Daten für weitere Endpunkte für die Teilpopulation (PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 verfügbar seien. Damit liegen bereits aus diesem Grund keine hinreichenden Daten für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor.

Ähnlichkeit der Studienpopulation nicht gegeben und vom pU vorgelegte Analysen für den indirekten Vergleich nicht verwertbar

Die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit der Studienpopulationen ist nicht gegeben. Maßgeblich dafür ist, dass der pU eine retrospektiv eingeschränkte Teilpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 aus früheren Nutzenbewertungsverfahren heranzieht. Durch diese Einschränkung wurden nur diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, für die gemäß der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Ein weiterer entscheidender Aspekt ist, dass in die zur Bewertung herangezogenen Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 in relevanten Umfang Patientinnen und Patienten eingehen, die nicht von der Fragestellung umfasst sind (siehe unten). Insgesamt ist davon auszugehen, dass sich die relevante Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 von den vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 relevant unterscheidet. Darüber hinaus können für die Bewertung der Ähnlichkeit der Studien weitere Aspekte aufgrund fehlender Angaben

(Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden (siehe Abschnitt I 4.1.2).

Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

I 4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
EMPOWER- Lung 3	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC, plattenepithelial oder nicht plattenepithelial, ohne EGFR-Mutation, ALK-, ROS1-Translokation, ECOG-PS ≤ 1 <ul style="list-style-type: none"> ▪ im Stadium IIIB oder IIIC und keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie oder ▪ im Stadium IV, ohne vorangegangene systemische Therapie^{b, c} 	Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ^d (N = 312) Placebo + platinbasierte Chemotherapie ^d (N = 154) <u>davon vom pU ausgewertete Teilpopulationen^e:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-L1-Expression 1 bis 49 %, nicht plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cemiplimab + Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 53) ▫ Placebo + Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 22) ▪ PD-L1-Expression 1 bis 49 %, plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Cemiplimab + Paclitaxel + Carboplatin (n = 49) ▫ Placebo + Paclitaxel + Carboplatin (n = 23) 	Screening: 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis zur Progression, Tod, Teilnahmewiderruf, inakzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen antineoplastischen Folgetherapie oder nach maximal 108 Wochen Cemiplimab bzw. Placebo Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	74 Zentren in: China, Georgien, Griechenland, Malaysia, Polen, Rumänien, Russland, Thailand, Türkei, Ukraine 31.05.2019–laufend Datenschnitte: 03.01.2021 ^f 14.06.2021 ^g 14.06.2022 ^h	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie						
KEYNOTE 189	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepithelalem NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK- Translokation und einem ECOG-PS ≤ 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (N = 410) ▪ platinbasierte Chemotherapie (N = 206) davon vom pU vorgelegte Teilpopulation (TPC Survey Population) ^{e, i} : <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-L1-Expression < 50 %, nicht plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 162) ▫ Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (n = 88) 	Screening: bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Nebenwirkungen, Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder der Patientin/ bzw. des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^j Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	143 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada Niederlande, Österreich, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 02/2016–laufend Datenschnitt: 08.11.2017 (präspezifiziert, 1. Interimsanalyse) Finale Analyse geplant nach ca. 416 Todesfällen	primär: PFS, Gesamtüberleben sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE 407	RCT, doppel- blind, parallel	Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV, ECOG ≤ 1 und ohne vorherige systemische Therapie ^{b, c}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 278) ▪ Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (N = 281) <p>davon vom pU vorgelegte Teilpopulation (TPC Survey Population)^{e, i}:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PD-L1-Expression < 50 %, plattenepithelial <ul style="list-style-type: none"> ▫ Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 157) ▫ Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (n = 153) 	<p>Screening: 28 Tage vor Therapiebeginn</p> <p>Behandlung: bis zum kompletten Ansprechen oder bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Schwangerschaft, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung der Ärztin / des Arztes oder der Patientin / des Patienten oder nach maximal 35 Zyklen Pembrolizumab^j</p> <p>Nachbeobachtung: maximal bis zum Tod</p>	<p>125 Zentren in Australien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Thailand, Türkei, Ungarn und USA</p> <p>08/2016–laufend</p> <p>Datenschnitt: 03.04.2018 (präspezifiziert, 2. Interimsanalyse)</p> <p>Finale Analyse geplant nach ca. 361 Todesfällen</p>	<p>primär: Gesamtüberleben, PFS</p> <p>sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten, die eine neoadjuvante oder adjuvante Behandlung erhalten haben, musste die letzte Behandlung mindestens 6 Monate (EMPOWER-Lung 3) bzw. 12 Monate (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) vor der Diagnose der metastasierten Erkrankung erfolgt sein.</p> <p>c. Ohne vorangehende systemische Therapie des NSCLC-Stadiums IIIB bzw. IV (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierende NSCLC-Stadium (EMPOWER-Lung 3).</p> <p>d. Vor Randomisierung wurde nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes gemäß dem lokalen Behandlungsstandard patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Chemotherapien ausgewählt: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Paclitaxel + Carboplatin. Kombinationen mit Pemetrexed waren ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erlaubt.</p> <p>e. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei nicht plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die vor der Randomisierung einer platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed (KEYNOTE 189) zugeteilt wurden. Für den adjustierten indirekten Vergleich bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die vor der Randomisierung einer platinbasierten Chemotherapie, bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (KEYNOTE 407) zugeteilt wurden.</p> <p>f. 1. geplante Interimsanalyse nach Eintreten von etwa 146 Todesfällen (50 %).</p> <p>g. 2. geplante Interimsanalyse nach Eintreten von etwa 204 Todesfällen (70 %), Primäranalyse.</p> <p>h. Zu diesem Datenschnitt wurden 2 Post-hoc-Analysen durchgeführt. Mit der 2. Post-hoc-Analyse wurde die primäre Analyse auf das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet aktualisiert und somit auf Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ eingeschränkt.</p> <p>i. Die Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die gemäß den Ergebnissen der TPC-Befragung des pU entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) von Carboplatin behandelt wurden und eine PD-L1-Expression in $\leq 50\%$ der Tumorzellen aufweisen.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (KEYNOTE 407) bzw. in beiden Armen (KEYNOTE 189) durften die Behandlung bei vollständigem bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen für Pembrolizumab unterbrechen und nach darauffolgender bestätigter Progression (bei Vorliegen bestimmter Voraussetzungen an die vorherige Behandlungsdauer sowie den Erkrankungsstatus) eine Behandlung mit Pembrolizumab im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes neu beginnen („second course phase“). Auf Basis der Studienunterlagen ist davon auszugehen, dass keine Patientin und kein Patient (KEYNOTE 189) die „second course phase“ erreicht haben.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphokinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; n: vom pU ausgewertete bzw. vorgelegte Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROS1: c-ros-Onkogen 1; TPC: Treatment of Physician`s Choice; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich:
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie		
EMPOWER-Lung 3	siehe Angaben in Tabelle 7	
Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie vs. platinbasierte Chemotherapie		
KEYNOTE 189	Pembrolizumab 200 mg i. v. (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + platinbasierte Chemotherapie ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. (ca. 30 Minuten nach Pemetrexed Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (max. 750 mg) i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen 	Placebo für Pembrolizumab (als 30-minütige Infusion) alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + platinbasierte Chemotherapie ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin 75 mg/m² KOF i. v. (ca. 30 Minuten nach Pemetrexed Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 5 mg/ml/min (max. 750 mg) i. v. (als 15- bis 60-minütige Infusion) alle 3 Wochen für 4 Zyklen + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pemetrexed 500 mg/m² KOF i. v. (als 10-minütige Infusion) alle 3 Wochen
Dosisanpassungen bei Toxizitäten		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) ▪ platinbasierte Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Protokoll erlaubt 		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die zuvor eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhielten, durften an der Studie teilnehmen, wenn die Therapie ≥ 12 Monate vor Diagnose der metastasierenden Erkrankung abgeschlossen wurde 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Behandlung Stadium IV des NSCLC 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere systemische Chemotherapien oder biologische Therapien ▪ andere Chemo- oder Immuntherapien ▪ Strahlentherapien ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide (> 7 Tage) ausgenommen für die Behandlung von UE oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Chemotherapie ▪ Phenytoin (während Cisplatin / Carboplatin) 		

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich:
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie vs. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE 407	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + carboplatinbasierte Chemotherapie^a für 4 Zyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (max. 900 mg) i. v. als 15- bis 60-minütige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. als 3-stündige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1, 8 und 15 des 3-wöchigen Zyklus 	<p>Placebo-Lösung i. v. als 30-minütige Infusion alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen + carboplatinbasierte Chemotherapie^a für 4 Zyklen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin AUC 6 mg/ml/min (max. 900 mg) i. v. als 15- bis 60-minütige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Paclitaxel 200 mg/m² KOF i. v. als 3-stündige Infusion an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF i. v. als 30-minütige Infusion an Tag 1, 8 und 15 des 3-wöchigen Zyklus
<p>Dosisanpassungen bei Toxizitäten</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) ▪ platinbasierte Chemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Protokoll erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante oder neoadjuvante Therapie, die letzte Behandlung musste mindestens 12 Monate vor Entwicklung der metastasierenden Erkrankung erfolgt sein <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Therapie Stadium IIIB und IV des NSCLC <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapien ▪ andere Chemo- und Immuntherapien ▪ systemische Kortikosteroide (> 7 Tage Behandlung), ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie ▪ Strahlentherapie ▪ Lebendimpfstoffe 		
<p>a. Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüferärztin / dem Prüferarzt patientenindividuell eine platinbasierte Chemotherapie ausgewählt.</p> <p>AUC: Area under the curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-1: Programmed cell death protein-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

Da der pU die Studie EMPOWER-Lung 3 auch für die Bewertung des Zusatznutzens bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ heranzieht, findet sich die Beschreibung der Studie in Abschnitt I 3.1.2.

Vom pU vorgelegte Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) der Studie EMPOWER-Lung 3

Gemäß der 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 [37]. Der pU legt daher für die Studie EMPOWER-Lung 3 Daten der Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % vor. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, schränkt der pU zusätzlich die Patientenpopulation für den adjustierten indirekten Vergleich hinsichtlich der verabreichten Chemotherapie ein. Hierfür berücksichtigt er bei nicht plattenepithelialer Histologie nur Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurden, und bei plattenepithelialer Histologie ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zugeteilt wurden.

Die Teilpopulation mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC umfasst somit 53 vs. 22 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm und die Teilpopulation mit einer plattenepithelialen Histologie des NSCLC umfasst 49 vs. 23 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm.

Insgesamt stellt der pU für die Teilpopulationen neben den Patientencharakteristika allerdings nur das Ergebnis des primären Endpunkts Gesamtüberleben dar. Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen in Modul 4 E nicht vor. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass keine Daten für weitere Endpunkte für die Teilpopulation (PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 vorliegen.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Studie KEYNOTE 189

Bei der Studie KEYNOTE 189 handelt es sich – wie bereits in den Dossierbewertungen zum Projekt A19-30 beschrieben – um eine noch laufende RCT zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht plattenepitheliales NSCLC im Stadium IV ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation und mit einem ECOG-PS

≤ 1 unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie gegen das NSCLC-Stadium IV war nicht erlaubt.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

In die Studie KEYNOTE 189 wurden insgesamt 616 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder mit ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Ob eine Patientin bzw. ein Patient als Platinkomponente Cisplatin oder Carboplatin erhielt, wurde von der Prüffärztin / dem Prüffarzt vor Randomisierung entschieden. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Entscheidung für eine Platinkomponente (Cisplatin / Carboplatin), der PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ / $< 1\%$) und dem Raucherstatus (nie / ehemals und aktiv).

Die Gabe von Pembrolizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [42]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab beträgt 35 Zyklen. Die platinbasierte Chemotherapie wird jeweils gemäß den Anforderungen in den jeweiligen Fachinformationen [38-40], bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) verabreicht. Die Platinkomponente der platinbasierten Chemotherapie wird in beiden Studien für maximal 4 Zyklen verabreicht. Pemetrexed wird nach den initialen 4 Zyklen im 3-Wochen-Rhythmus weiter verabreicht.

Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Behandlungsabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüffarztes oder der Patientin bzw. des Patienten behandelt. Nach Krankheitsprogression können Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm bei entsprechender Eignung auf eine Monotherapie mit Pembrolizumab wechseln. Ansonsten gibt es keine Vorgaben bezüglich der Folgetherapien.

Die primären Endpunkte der Studie KEYNOTE 189 sind PFS sowie Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Die Studie wurde 2016 begonnen und ist noch laufend. Der pU zieht den Datenschnitt der 1. präspezifizierten Interimsanalyse vom 08.11.2017 für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Ergänzend stellt der pU die Ergebnisse der finalen Analyse vom 20.05.2019 dar.

Studie KEYNOTE 407

Bei der Studie KEYNOTE 407 handelt es sich – wie bereits in den Dossierbewertungen zum Projekt A19-31 beschrieben – um eine noch laufende RCT zum Vergleich von Pembrolizumab

+ carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines plattenepithelialen NSCLC im metastasierten Stadium (Stadium IV) eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten für dieses Stadium noch keine vorangegangene systemische Therapie 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. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Patientinnen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen waren von der Studie ausgeschlossen.

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt.

In die Studie wurden insgesamt 559 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 278) oder mit ausschließlich einer carboplatinbasierten Chemotherapie: (N = 281) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie (Paclitaxel / nab-Paclitaxel), PD-L1-Expression (< 1 % / ≥ 1 %) und geografischer Region (Ostasien / nicht Ostasien).

Die Gabe von Pembrolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [40,42,63] bzw. der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]). Für die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin liegen weder in der Fachinformation [40,41] noch in der AM-RL zum Off-Label Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Angaben vor. In der Studie wird Paclitaxel in einer Dosierung von 200 mg/m² KOF als 3-stündige Infusion verabreicht. Grundsätzlich wird die Behandlung im Interventionsarm durch die maximale Anzahl an erlaubten Zyklen (35 Zyklen) von Pembrolizumab beschränkt. Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch aufgrund der Entscheidung des Arztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

Nach Abbruch der Studienmedikation (z. B. wegen Krankheitsprogression) können Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen mit Folgetherapien behandelt werden. Bezüglich der Art der Folgetherapie gibt es keine Einschränkung. Zudem ist innerhalb der Studie ein Wechsel der Behandlung von der Vergleichstherapie zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Krankheitsprogression und entsprechender Eignung erlaubt.

Die primären Endpunkte der Studie sind PFS und Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Die Studie wurde 2016 begonnen und ist noch laufend. Der pU zieht den Datenschnitt der 2. präspezifizierten Interimsanalyse vom 03.04.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran. Ergänzend stellt der pU die Ergebnisse der finalen Analyse vom 09.05.2019 dar.

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Aus den Studien auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs ist ebenfalls jeweils nur eine Teilpopulation relevant. Im Gegensatz zu Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Gabe von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie bei NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression zugelassen [42]. In der Studie KEYNOTE 189 wurden Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 50 % und in der Studie KEYNOTE 407 unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumorzellen eingeschlossen. Für die Nutzenbewertung relevant sind die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %.

Der pU greift jedoch auf die Teilpopulationen der beiden KEYNOTE-Studien zurück, welche bereits in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 herangezogen wurden. Die beiden Teilpopulationen wurden eingeschränkt auf diejenigen Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 50 %, für die entsprechend einer, für die damaligen Verfahren vom pU durchgeführten, retrospektiven Befragung von Prüferinnen und Prüfern gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Teilpopulationen wurden jeweils als TPC-Population bezeichnet (siehe auch KEYNOTE 024 in Abschnitt I 3.1.2). Durch dieses Vorgehen werden 126 von 260 (48 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm mit einer nicht plattenepithelialen Histologie des NSCLC (KEYNOTE 189), denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in der Analyse berücksichtigt. Bei plattenepithelialer Histologie (KEYNOTE 407) betrifft diese Einschränkung 91 von 401 (23 %) der Patientinnen und Patienten. Die TPC-Populationen, welche jedoch auch Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 % enthalten, werden vom pU für die Nutzenbewertung herangezogen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht und wird im Folgenden erläutert (siehe Abschnitt I 4.1.3).

Vorgelegte Patientencharakteristika nicht sinnvoll interpretierbar

Der pU stellt in Modul 4 E für die Studie EMPOWER-Lung 3 die Patientencharakteristika für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % getrennt nach plattenepithelialer (N = 75) und nicht plattenepithelialer (N = 72) Histologie dar. Für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 legt der pU in Modul 4 E Patientencharakteristika einer Teilpopulation vor, die eine PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 50 % (inkl. < 1 %) aufweist und die post hoc gemäß Prüfer-Einschätzung für eine Behandlung mit Carboplatin eingeschränkt wurde. Die unterschiedlichen Operationalisierungen

zur Bildung der Teilpopulationen aufseiten der EMPOWER-Lung 3 gegenüber den KEYNOTE-Studien führen dazu, dass die vom pU vorgelegten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Eine sinnvolle Interpretation der vorgelegten Patientencharakteristika ist daher nicht möglich.

Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien unvollständig bzw. fehlend

Nur für die Studie EMPOWER-Lung 3 liegen Angaben zur Behandlungsdauer vor. Angaben zur Beobachtungsdauer und Folgetherapien fehlen für alle Studien gänzlich.

Aufgrund dessen ist eine Einschätzung der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer und der Folgetherapien der Patientinnen und Patienten nicht möglich.

I 4.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Nachfolgend werden zentrale Aspekte, die die Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs betreffen, und über die in Abschnitt I 4.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika hinaus gehen, diskutiert.

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

Grundsätzlich weisen die 3 Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 ein ähnliches Studiendesign auf. Allerdings ist davon auszugehen, dass die vorgelegten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Dies liegt darin begründet, dass die Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten beinhalten, die nicht von der Fragestellung umfasst sind. Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie sind Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % für die vorliegende Fragestellung relevant. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 %, welche somit nicht Teil der Fragestellung sind, beläuft 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. Das Vorgehen des pU, die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 % in die Ähnlichkeitsprüfung einzubeziehen ist nicht sachgerecht.

Des Weiteren ist – analog zu Fragestellung 1 – davon auszugehen, dass sich die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 jeweils durch die Post-hoc-Einschränkung der Teilpopulation auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [2]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, von der Studie EMPOWER-Lung 3 hinsichtlich der Studienpopulation relevant unterscheiden.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

Die Überprüfung der Ähnlichkeit ist eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich [64-66]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass alle betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind neben potenziellen Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [67].

Die vom pU in Modul 4 E vorgelegten Patientencharakteristika sind nicht sinnvoll interpretierbar, da die gebildeten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen. Die Angaben zu Behandlungs- und Beobachtungsdauer, zu Folgetherapien und zur Verteilung der Platinkomponente für die vorgelegten Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 sowie der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 sind lückenhaft bzw. fehlen gänzlich.

Zusammenfassend führen insbesondere die zuvor beschriebene Post-hoc-Einschränkung der Teilpopulation und der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs, welcher nicht von der Fragestellung 2 umfasst ist, dazu, dass die vorgelegten Teilpopulationen nicht die für einen indirekten Vergleich erforderliche Ähnlichkeit aufweisen und somit die beiden vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar sind.

Des Weiteren legt der pU zwar für die Gesamtpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor, aber für die von ihm gebildeten Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % und nicht plattenepithelialer bzw. plattenepithelialer Histologie macht er ausschließlich Angaben zum Endpunkt Gesamtüberleben und zieht auch nur diesen für die indirekten Vergleiche heran. Letzteres begründet er damit, dass keine Daten für weitere Endpunkte für die interessierende Teilpopulation (PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 %) der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 vorliegen. Damit liegen bereits aus diesem Grund keine hinreichenden Daten für eine Abwägung von Nutzen und Schaden vor.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in 1 bis 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht

geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in 1 bis 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist somit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten im neu zugelassenen Anwendungsgebiet von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – unabhängig von der PD-L1-Expression und der Histologie des NSCLC – einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 11 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab als Monotherapie^c 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) 	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 11: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
2	<p>Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten^b mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1\%$ und $< 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel^c (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie^e (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) 	Zusatznutzen nicht belegt ^d

Tabelle 11: Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehreseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zur definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht und dass zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen BRAF, KRAS G12C, METex14 oder RET gerichtet) in Betracht kommt.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie sowie in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen.</p> <p>d. In die Studien im indirekten Vergleich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen.</p> <p>e. Zu Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum: Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im jeweiligen Fall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [2].</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; MET: Mesenchymal-epithelial Transition Factor; METex14: Exon 14 des MET-Gens; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
4. Regeneron Pharmaceuticals. A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer; study R2810-ONC-16113; Part 2 Primary Analysis Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A Randomized, Phase 3, Open-label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 <50% [online]. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001311-36.
6. Regeneron Pharmaceuticals. Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in Patients With Lung Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409614>.
7. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 2022; 28(11): 2374-2380. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01977-y>.
8. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al. Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. *J Thorac Oncol* 2023; 18(6): 755-768. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008>.
9. Makharadze T, Quek RGW, Melkadze T et al. Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. *Cancer* 2023. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.34687>.

10. European Medicines Agency. Libtayo; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 01.06.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0028-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
11. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-024/KEYNOTE-024) [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142738>.
12. Merck Sharp & Dohme. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25.
13. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(12): 1600-1609. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3).
14. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339-2349. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.
15. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1823-1833. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
16. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537-546. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.18.00149>.
17. Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset. *Cancer Sci* 2021; 112(12): 5000-5010. <https://dx.doi.org/10.1111/cas.15144>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-06_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom); Addendum zum Auftrag A17-06 [online]. 2017 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-28_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a17-06_v1-0.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-30_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinations-chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-61_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-30_v1-0.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/>.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 15.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-69_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v2-0.pdf.

25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie) [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/>.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/>.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
28. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Keynote 042) [online]. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14.
29. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042) [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220894>.
30. de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score \geq 1% in the KEYNOTE-042 Study. J Clin Oncol 2022; 41(11): 1986-1991. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02885>.
31. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819-1830. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-31_pembrolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31 [online]. 2019 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-62_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-31_v1-0.pdf.

35. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Platinum-Based Chemotherapy for Participants With Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Positive Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (MK-3475-042/KEYNOTE-042)-China Extension Study [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850444>.
36. Wu YL, Zhang L, Fan Y et al. Randomized clinical trial of pembrolizumab vs chemotherapy for previously untreated Chinese patients with PD-L1-positive locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-042 China Study. *Int J Cancer* 2021; 148(9): 2313-2320. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.33399>.
37. Sanofi-Aventis. LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. Lilly Deutschland. ALIMTA [online]. 2022 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Teva. Cisplatin Teva; 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
40. Medac. Carbomedac 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
41. Onkosis. Paclitaxel onkosis 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
42. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Teva. Gemcitabin-GRY; 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2018 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189). [online]. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15.
45. Merck Sharp & Dohme. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189) [online]. 2023 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578680>.
46. Rodriguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 2021; 32(7): 881-895. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.008>.

47. Garassino MC, Gadgeel S, Esteban E et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 387-397. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30801-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30801-0).
48. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078-2092. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
49. Gadgeel S, Rodriguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(14): 1505-1517. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.03136>.
50. Merck Sharp & Dohme. Study of Pemetrexed+Platinum Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With First Line Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-189/KEYNOTE-189)-Japan Extension Study [online]. 2023 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03950674>.
51. Horinouchi H, Nogami N, Saka H et al. Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Sci* 2021; 112(8): 3255-3265. <https://dx.doi.org/10.1111/cas.14980>.
52. Merck Sharp & Dohme. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy or Immunotherapy in Participants With Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-021/KEYNOTE-021) [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039674>.
53. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17(11): 1497-1508. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30498-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30498-3).
54. Awad MM, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Long-Term Overall Survival From KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin With or Without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021; 16(1): 162-168. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.09.015>.
55. Merck Sharp & Dohme. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407) [online]. [Zugriff: 15.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38.

56. Merck Sharp & Dohme. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407) [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775435>.
57. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020; 15(10): 1657-1669. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2020.06.015>.
58. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 2040-2051. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>.
59. Novello S, Kowalski DM, Luft A et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Update of the Phase III KEYNOTE-407 Study. *J Clin Oncol* 2023; 41(11): 1999-2006. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.01990>.
60. Mazieres J, Kowalski D, Luft A et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38(3): 271-280. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.01348>.
61. Merck Sharp & Dohme. A Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer (MK-3475-407/KEYNOTE-407)-China Extension Study [online]. 2022 [Zugriff: 15.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875092>.
62. Cheng Y, Zhang L, Hu J et al. Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Chinese Patients With Metastatic Squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clin Res Rep* 2021; 2(10): 100225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtocrr.2021.100225>.
63. Bristol Myers Squibb. Abraxane 5 mg/ml; Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
65. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.

66. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. BMC Med Res Methodol 2020; 20(1): 36.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.

67. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. BMC Med 2014; 12: 93.

<https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Cemiplimab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(cemiplimab OR REGN-2810) AND (NSCLC OR lung)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
cemiplimab* OR REGN-2810 OR REGN2810 OR (REGN 2810)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cemiplimab OR REGN-2810 OR REGN2810 OR REGN 2810

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475) AND (lung OR NSCLC) AND (carboplatin OR cisplatin)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR "MK 3475") AND (lung* OR NSCLC)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475) AND (lung OR NSCLC)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® mit Stand März 2023 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.

Dosierung und Art der Anwendung

PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC

Patienten mit NSCLC sollten auf der Grundlage der Tumorexpression von PD-L1, bestätigt durch einen validierten Test, für die Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-14 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-14 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3 und $\leq 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ und $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, Immunthrombozytopenie, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Pruritis, Keratitis, immunvermittelte Gastritis und Stomatitis)	<ul style="list-style-type: none"> - Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen) - Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 - Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4 - Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 - Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) - Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich 	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion^a			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<p>a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: obere Normgrenze (<i>upper limit of normal</i>).</p>			

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Richtlinien für immunvermittelte Nebenwirkungen gelten für Cemiplimab, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und

durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus folgen. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen, wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis und Myokarditis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).

Nicht-infektiöse Zystitis wurde bei anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren berichtet.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nach Markteinführung wurden bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten zu berücksichtigen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS = 2 oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen (PK) Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide (= 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden.

Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).

Nach der Zubereitung der Infusion

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- *bei Raumtemperatur von bis zu 25°C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder*
- *im Kühlschrank bei 2°C - 8°C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.*

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Art und Inhalt des Behältnisses

LIBTAYO ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

- *Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.*
- *Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.*
- *Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.*
- *Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.*
- *LIBTAYO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.*
- *Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.7
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.12
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)....	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.20
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.20
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.21
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.23
II 2.7 Versorgungsanteile	II.29
II 3 Literatur.....	II.30

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.23

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.8
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALK	anaplastische Lymphomkinase
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene
METex14	Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RET	Rearranged During Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-ros Oncogene 1
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 E, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das nicht kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cemiplimab [1]. Demnach ist Cemiplimab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie indiziert für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit NSCLC, das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine epidermale-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, anaplastische-Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros-Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ (Fragestellung 1) und
- Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (Fragestellung 2).

In der Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokalthherapie besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie keine molekular stratifizierte Therapie (gegen Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B [BRAF], Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene [KRAS] G12C, Exon 14 des Mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens [METex14] oder Rearranged During Transfection [RET] gerichtet) in Betracht kommt.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC als Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IIIC (lokal fortgeschritten) bzw. im Stadium IV (metastasiert) gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [2].

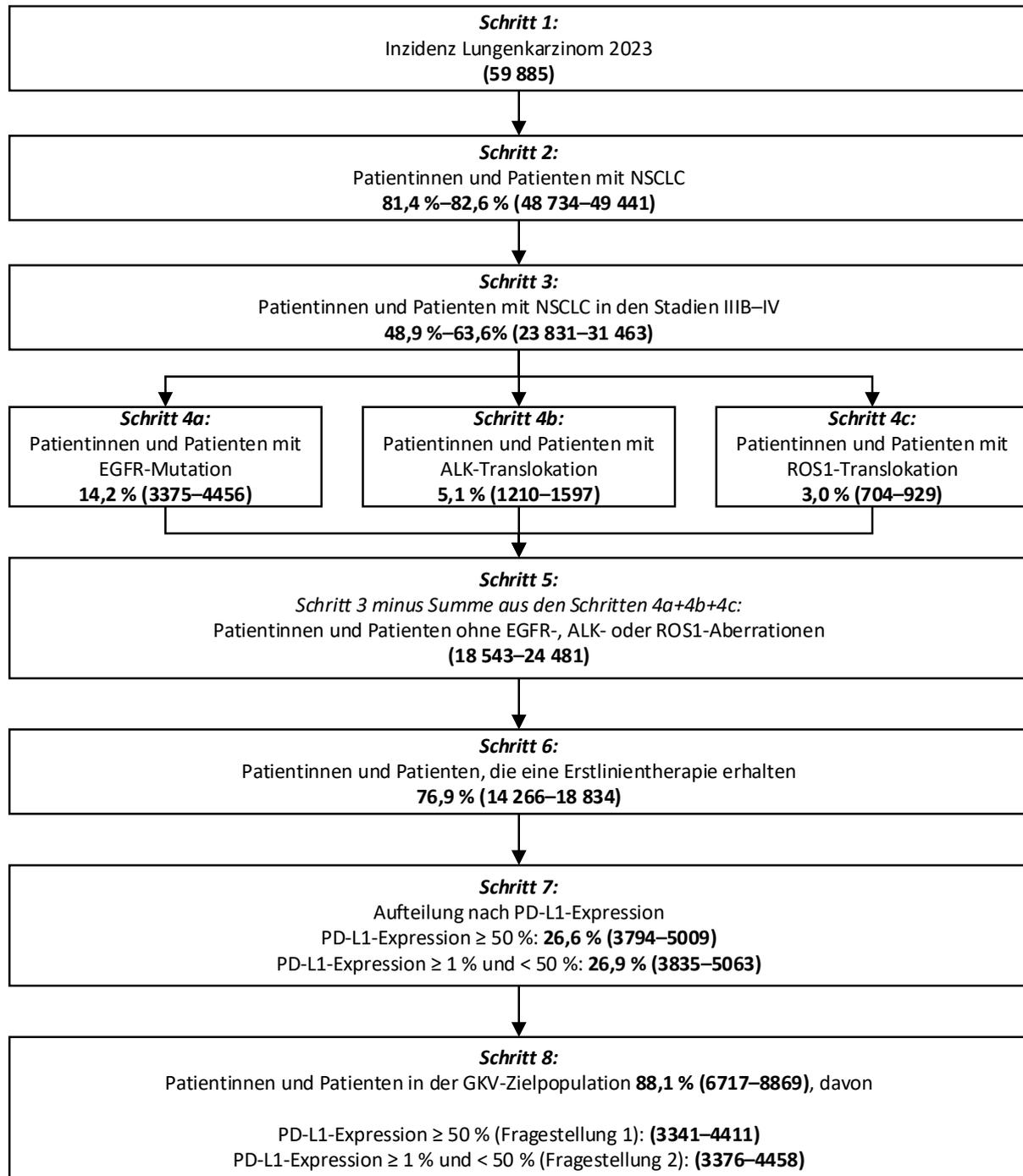
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht beim Lungenkarzinom insbesondere für die Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2023

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2023. Hierfür zieht er zum einen auf Basis des Berichts „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [3] die prognostizierte Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom für das Jahr 2022 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) heran (Frauen: 25 000, Männer: 34 700). Zudem bestimmt er anhand einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am RKI die Anzahl der Neuerkrankungen mit den gleichen Diagnosecodes im Jahr 2019 (Frauen: 23 546, Männer: 35 675) [4]. Auf Basis dieser Angaben ermittelt der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz des Lungenkarzinoms in Höhe von 2,02 % für Frauen und -0,92 % für Männer, die er auf die vom RKI prognostizierte Inzidenz des Jahres 2022 anwendet.

Auf diese Weise schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 59 885 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2023 neu am Lungenkarzinom erkranken.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC setzt der pU eine Spanne von 81,4 % bis 82,6 % an. Für die Untergrenze verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) zu insgesamt ca. 28 000 ausgewerteten Fällen mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2020 [5,6]. Die Obergrenze basiert auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) zu ca. 218 900 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom in den Jahren 2000 bis 2018 und verfügbaren Angaben zur Histologie [7]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 48 734 bis 49 441 Patientinnen und Patienten mit NSCLC.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV gemäß UICC, 8. Auflage, setzt der pU eine Spanne von 48,9 % bis 63,6 % an.

Zunächst berechnet der pU anhand der Auswertung der ADT Anteilswerte in Höhe von 16,8 % in Stadium III und 42,7 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 86 100 Fälle mit Lungenkarzinom und bekanntem Stadium [7]. Der Publikation des TRM entnimmt der pU Anteilswerte in Höhe von 12,3 % für Stadium III und 59,1 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 17 700 Fälle mit NSCLC und bekanntem Stadium [6].

Für die Eingrenzung der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in Stadium III auf diejenigen mit NSCLC in den Stadien IIIB oder IIIC zieht der pU eine Publikation von Goldstraw et al. zur Überarbeitung der Klassifikation des NSCLC gemäß UICC heran [2]. Von ca. 12 400

Patientinnen und Patienten aus über 19 Ländern mit NSCLC in Stadium III wiesen dabei dem pU zufolge 36,6 % ein NSCLC in den Stadien IIIB oder IIIC auf. Diesen Anteilswert überträgt der pU auf die zuvor ermittelten Anteile mit Lungenkarzinom bzw. NSCLC in Stadium III und ermittelt insgesamt für Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV gemäß UICC, 8. Auflage, eine Spanne von 48,9 % ($= 16,8 \% * 36,6 \% + 42,7 \%$) bis 63,6 % ($= 12,3 \% * 36,6 \% + 59,1 \%$).

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU eine Anzahl von 23 831 bis 31 463 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation

Für die Anteile der Patientinnen und Patienten mit EGFR-Mutation, ALK-Translokation und ROS1-Translokation zieht der pU eine Auswertung des prospektiven CRISP-Registers heran [8]. Die Auswertung umfasst Angaben zu ca. 3700 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB bis IV) zu Beginn einer systemischen Therapie, die von Dezember 2015 bis Juni 2019 in insgesamt 150 deutschen Zentren bzw. Praxen behandelt wurden.

Bezogen auf 2323 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf EGFR-Mutationen berichtet wird, berechnet der pU einen Anteil in Höhe von 14,2 % mit EGFR-Mutationen. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 3375 bis 4456 Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Für das Vorliegen von ALK-Translokationen berechnet der pU anhand der Auswertung des CRISP-Registers (siehe Schritt 4a, Absatz 1) einen Anteil in Höhe von 5,1 % bezogen auf 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf ALK-Translokationen verfügbar ist [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 1210 bis 1597 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 4c: Patientinnen und Patienten mit ROS1-Translokation

Für das Vorliegen von ROS1-Translokationen berechnet der pU anhand der Auswertung des CRISP-Registers (siehe Schritt 4a, Absatz 1) einen Anteil in Höhe von 3,0 % bezogen auf 2066 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf ROS1-Translokationen verfügbar ist [8]. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 704 bis 929 Patientinnen und Patienten mit ROS1-Translokation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen

Der pU zieht anschließend die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit EGFR-, ALK- und ROS1-positivem NSCLC in Summe von den in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ab. Somit

ergibt sich eine Anzahl von 18 543 bis 24 481 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU eine Spanne in Höhe von 76,9 % an. Diesen Anteilswert leitet er anhand der in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie ab [9]. In dieser internationalen nicht interventionellen Studie erhielten 76,9 % der ca. 210 deutschen Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV eine systemische Erstlinientherapie. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 14 266 bis 18 834 Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die eine Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. $\geq 1\%$ und $< 50\%$

Für die Berechnung der Anteilswerte für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und $< 50\%$ zieht der pU eine Auswertung der internationalen EXPRESS-Studie zur PD-L1-Expression bei Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB oder IV (Klassifikation gemäß UICC, 7. Auflage) heran [10]. Insgesamt wurden 2368 Tumorproben mit Ergebnissen zur PD-L1-Expression von Patientinnen und Patienten aus 18 Ländern, die zwischen September 2016 und August 2017 untersucht wurden, ausgewertet. Anhand der Angaben zu 1064 Patientinnen und Patienten ohne EGFR- oder ALK-Aberrationen berechnet der pU einen Anteilswert in Höhe von 26,6 % für eine PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score) $\geq 50\%$ bzw. einen Anteilswert in Höhe von 26,9 % für eine PD-L1-Expression (Tumor Proportion Score) $\geq 1\%$ und $< 50\%$.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 berechnet der pU eine Anzahl von 3794 bis 5009 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ bzw. eine Anzahl von 3835 bis 5063 Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und $< 50\%$.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,1 % [11,12] schätzt der pU insgesamt eine Anzahl von 6717 bis 8869 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, davon

- 3341 bis 4411 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (Fragestellung 1) und
- 3376 bis 4458 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ und $< 50\%$ (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt. Dieser Aspekt wird nachfolgend näher erläutert.

Bei seiner Herleitung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium ausschließlich neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV. Die zu betrachtende Patientenpopulation lässt sich aber vielmehr in 2 Patientengruppen unterteilen. Der pU berücksichtigt in seinem Vorgehen die im Betrachtungsjahr neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (Patientengruppe 1), für die eine Erstlinienbehandlung infrage kommt. Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren und für die eine Erstlinientherapie in diesen Stadien ebenfalls infrage kommt (Patientengruppe 2), werden mit diesem Vorgehen vernachlässigt.

Im Folgenden werden weitere kritische Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV

Die Anteile der Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IV, die aus der Publikation der ADT hergeleitet wurden, beziehen sich in der zugrunde liegenden Quelle auf alle Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom unabhängig von dem histologischen Befund. Der pU überträgt die Anteile jedoch ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit NSCLC. Dies kann potenziell zu einer Überschätzung führen, da das kleinzellige Lungenkarzinom häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [13].

Bei der Auswertung des TRM ist zu beachten, dass gemäß Quelle für ca. 22 % aller Fälle keine Angabe zum UICC-Stadium vorliegt [6]. Der pU schließt für die Berechnung des Anteilswerts Patientinnen und Patienten aus der Grundgesamtheit aus, für die keine Angaben zu dem UICC-Stadium verfügbar sind. Somit geht der pU implizit davon aus, dass der Anteil mit Stadium IV bei dieser Patientengruppe identisch ist im Vergleich zur Gruppe mit Angaben zum UICC-Stadium. Dies führt insbesondere vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Fällen mit unbekanntem Stadium (ca. 22 %) zu Unsicherheit bei der Anteilsberechnung.

Zudem weist der pU darauf hin, dass er die Patientinnen und Patienten nicht auf diejenigen eingrenzt, die – wie in der Fachinformation von Cemiplimab beschrieben [1] – keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Er beschreibt, dass dieses Vorgehen zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC führt, für die eine Therapie mit Cemiplimab infrage kommt.

Insgesamt ist jedoch nicht davon auszugehen, dass die genannten Aspekte die Unterschätzung durch die Vernachlässigung der Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, aufwiegen.

Zu Schritt 4a bis 4c: Patientinnen und Patienten mit EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen

Der pU berechnet die Anteilswerte ausschließlich anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, für die im CRISP-Register ein Testergebnis auf eine entsprechende Aberration berichtet wird [8]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis liegt bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorphistologie deutlich höher (ca. 65 % bis 73 % mit vorliegendem Testergebnis je nach konkreter Aberration) als bei den Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie (ca. 21 % bis 26 % mit vorliegendem Testergebnis je nach konkreter Aberration). Da EGFR-, ALK- und ROS1-Aberrationen häufiger bei nicht plattenepithelialer Tumorphistologie auftreten und der pU die Anteilswerte ausschließlich auf Basis der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis schätzt, kann der jeweilige Anteil von dem seitens des pU berechneten Wert nach unten abweichen.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen

Der pU grenzt die Zielpopulation in diesem Schritt auf Patientinnen und Patienten ein, die keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberration aufweisen. Dieses Kriterium ergibt sich aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [1]. Gemäß G-BA wird zudem 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. Für Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation [14,15] oder RET-Fusion [16,17] sind jeweils Wirkstoffe zur stratifizierten Therapie in der Erstlinie zugelassen. Diese Patientinnen und Patienten sind demnach nicht von der seitens des G-BA zugrunde liegenden Operationalisierung der Zielpopulation umfasst.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinientherapie erhalten

Grundsätzlich wäre das Ansetzen einer Spanne für diesen Anteil angemessener. Als Obergrenze kommt dabei eine Erstlinientherapie für alle Patientinnen und Patienten aus Schritt 5 infrage.

Es ist zu beachten, dass der Anteilswert aus der EPICLIN-Lung-Studie [9] ausschließlich auf Basis von Patientinnen und Patienten mit NSCLC im Stadium IV gewonnen wurde. Zudem stammen die zugrunde liegenden Daten aus den Jahren 2009 und 2010. Der Anteilswert ist daher vor allem aufgrund der seitdem neu zugelassenen Behandlungsoptionen nur bedingt auf den aktuellen Versorgungskontext anwendbar.

Einordnung in bisherige Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren zu Cemiplimab wurde für die damalige GKV-Zielpopulation, die der aktuellen Population für Fragestellung 1 entspricht (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$), eine Spanne von 3697 bis 4919 Patientinnen und Patienten angegeben [18]. In der zugehörigen Bewertung [19] wurde die ermittelte Patientenzahl – analog zum aktuellen Verfahren – als unterschätzt bewertet, da ebenfalls Patientinnen und Patienten vernachlässigt wurden, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU liefert je Fragestellung Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Teilpopulationen (Unterteilung jeweils in plattenepitheliales bzw. nicht plattenepitheliales NSCLC). Diese Angaben werden jedoch nicht kommentiert, da – abweichend von den Angaben des pU – in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert wurden.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Anhand des in Abschnitt II 1.3.1 (siehe Schritt 1) beschriebenen Vorgehens prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs bis zum Jahr 2028. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 28 183 Frauen und 32 829 Männern, die im Jahr 2028 neu am Lungenkarzinom erkranken.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist ^b . Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC Davon	6717–8869	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt: Patientinnen und Patienten, die bereits in einem früheren Stadium in den Vorjahren diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, werden vernachlässigt.
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$	3341–4411	
	Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ und $< 50\%$	3376–4458	

a. Angaben des pU

b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA u. a. 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. Dieses Kriterium bleibt seitens des pU im Rahmen der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unberücksichtigt.

ALK: anaplastische Lymphomkinase; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; METex14: Exon 14 des mesenchymal epithelialen Transitionsfaktor-Gens; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 E, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 E (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1):
 - 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 Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [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)
- Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2):
 - 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)

Für die zu bewertende Kombinationstherapie (Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) macht der pU für die platinbasierte Chemotherapie Angaben in Modul 3 E zu Cisplatin bzw. Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Pemetrexed oder Paclitaxel). Für die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab macht der pU Angaben zu Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bzw. Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed oder Paclitaxel. Zur Auswahl der Wirkstoffe der platinbasierten Chemotherapie in den entsprechenden Kombinationen beschreibt der pU, dass diese auf Basis der Zulassungsstudien der jeweiligen monoklonalen Antikörper ausgewählt worden sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei der Auswahl von weiteren Kombinationen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie abweichende Kosten entstehen können.

Der pU liefert für Fragestellung 2 nur für einen Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut der Vorgabe des G-BA entsprechende Kostenangaben. Für folgende Therapieregime macht der pU für Fragestellung 2 keine Angabe:

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

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

Zudem liefert der pU in Modul 3 E Angaben zu einer Therapie bestehend aus Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Diese Angaben werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da diese nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer und dem Behandlungsmodus entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,20-28].

Gemäß Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie ist für carboplatinhaltige Arzneimittel in der Kombinationstherapie bei NSCLC eine Wiederholung der Therapie alle 3 bis 4 Wochen empfohlen [29]. Der pU legt für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine 3-wöchige Zyklusdauer zugrunde und verweist dabei auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen von Atezolizumab, Ipilimumab und Nivolumab [30-32]. Des Weiteren geht er bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Pemetrexed oder Paclitaxel) von den gleichen Angaben aus wie bei einer Kombination mit Cisplatin.

Für Cemiplimab geht er von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen aus. Für die platinbasierte Chemotherapie geht der pU für Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für eine Dauer von 4 Zyklen und für Pemetrexed von einer Behandlung 1-mal alle 3 Wochen für das gesamte Jahr aus. Bei Cemiplimab und den angeführten Kombinationspartnern ist den Fachinformationen und der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [1,22,25,27,29]. Dementsprechend kann auch für Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt werden, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie geht der pU für die Kombinationspartner – mit Ausnahme von Pemetrexed – von einer Behandlungsdauer von 4 Zyklen aus. Dies begründet der pU mit Verweis auf die deutsche S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [13]. Bei Pembrolizumab und den angeführten

Kombinationspartnern ist den Fachinformationen und der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie keine maximale Behandlungsdauer zu entnehmen [22,24,25,27-29]. Dementsprechend kann rechnerisch auch für Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und nab-Paclitaxel die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt werden, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Zudem ist für Pembrolizumab in der Kombinationstherapie darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation neben dem vom pU gewählten Behandlungsmodus alle 3 Wochen (200 mg) auch eine Behandlung alle 6 Wochen (400 mg) erfolgen kann [24].

In den Fachinformationen [1,20-28,33] und in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [29] ist überwiegend keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Lediglich für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist die maximale Behandlungsdauer begrenzt (auf 24 Monate) [20,23]. In der vorliegenden Bewertung wird rechnerisch die Behandlung über das gesamte 1. Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht mit Ausnahme der oben genannten Fälle dem Vorgehen des pU.

Für alle Wirkstoffe bzw. Therapieregime, für die der pU keine begrenzte Behandlungsdauer veranschlagt, gibt der pU in Modul 3 E die Anzahl der Zyklen mit 1 Nachkommastelle an. Für die Jahrestherapiekosten rechnet der pU jedoch mit den ungerundeten Werten anstatt mit den aus 1 Nachkommastelle gerundeten Werten, wodurch es zu geringfügigen Abweichungen der Jahrestherapiekosten kommen kann.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,20-28].

Der Verbrauch der Wirkstoffe – mit Ausnahme von Cemiplimab, Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab – richtet sich laut pU nach der Körperoberfläche (KOF) bzw. dem Körpergewicht. Die KOF von $1,90 \text{ m}^2$ berechnet der pU mittels der DuBois-Formel unter Verwendung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 172 cm laut Mikrozensus 2017 [34]. Mittlerweile sind die Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [35]. Denen zufolge liegt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen bei 77,7 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 cm. Dies entspricht gemäß der DuBois-Formel einer KOF von $1,91 \text{ m}^2$. Dies führt bei Carboplatin zu einem höheren Verbrauch pro Patientin bzw. Patienten.

Der pU setzt für seine Berechnung unter Verweis auf die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen vorangegangener Bewertungsverfahren [30-32] des G-BA für Carboplatin jeweils eine Dosierung von 500 mg/m^2 KOF an. Für den Verbrauch von Carboplatin wird in der Anlage VI (Off-Label-Use) zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [29] eine Dosierung von bis zu 500 mg/m^2 KOF bzw. Area under the Curve (AUC) $6 \text{ mg/ml} \cdot \text{min}$ pro Gabe angegeben.

Zusätzlich wird gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel [28] für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung für Carboplatin empfohlen, die einer AUC von 6 mg * min/ml entspricht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cemiplimab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2023 wieder. Dabei ist jedoch folgendes zu beachten:

Für Carboplatin lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (2-mal 450 mg und 1-mal 50 mg) eine zweckmäßigere und wirtschaftlichere Stücklung darstellen, als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 600 mg, 2-mal 150 mg und 1-mal 50 mg).

Für Paclitaxel lässt sich mit (1-mal 150 mg und 2-mal 100 mg) eine wirtschaftlichere Stückelung darstellen, als die vom pU veranschlagte Stückelung (1-mal 300 mg und 2-mal 30 mg).

Für Pemetrexed lässt sich mit einer geringeren Anzahl an Durchstechflaschen (1-mal 1000 mg) eine zweckmäßigere Stückelung darstellen, die jedoch unwirtschaftlicher als die vom pU veranschlagte Stückelung (2-mal 500 mg) ist.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cisplatin berücksichtigt der pU im Rahmen der Begleitmedikation Kosten für die Hydrierung (0,9%ige Natriumchloridlösung) und die forcierte Diurese mit Mannitol. Diese sind weitgehend nachvollziehbar. Für Pemetrexed und Paclitaxel setzt er Kosten im Rahmen der Begleitmedikation an. Diese sind nur in Teilen nachvollziehbar, da beispielsweise bei Pemetrexed für Vitamin B12 wirtschaftlichere Packungsgrößen zur Verfügung stehen oder für Dexamethason bei Paclitaxel kein Herstellerrabatt zu veranschlagen ist, da es sich um ein Präparat mit Solitärstatus handelt. Zudem bleibt bei einer begrenzten Zykluszahl vom pU der packungsbezogene Verwurf unberücksichtigt.

Der pU veranschlagt für die Wirkstoffe bzw. Therapieregime keine Kosten für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [36]. Gemäß den Fachinformationen [1,20-28,33] fallen jedoch für alle Wirkstoffe bzw. Therapieregime Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an.

Für alle Wirkstoffe können (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,20-28,33] und die der pU nicht veranschlagt.

Der pU berücksichtigt die Kosten für die parenterale Zubereitung von monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika gemäß Hilfstaxe. Für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika nach Hilfstaxe setzt der pU Kosten in Höhe von 71 € bzw. 81 € je Zubereitung für die vom ihm herangezogenen Präparate an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [37,38].

Für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel veranschlagt der pU zu geringe Kosten für nab-Paclitaxel gemäß Hilfstaxe für die von ihm veranschlagte Zyklenzahl.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Die jeweiligen Bewertungen beziehen sich dabei auf die Kosten für das 1. Behandlungsjahr.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie Jahrestherapiekosten in Höhe von 87 896,97 € bis 105 371,24 € pro Patientin bzw. Patient, die sich für die Untergrenze aus einer Kombinationstherapie mit Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel bzw. für die Obergrenze aus einer Therapie mit Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed ergeben. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Arzneimittelkosten für das 1. Jahr sind in der Unter- und Obergrenze für die vom pU gewählten Schemata und die veranschlagte Zyklenzahl trotz wirtschaftlicherer Stückelung für Paclitaxel bzw. Carboplatin in der Größenordnung plausibel. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen (siehe Abschnitt II 2.4). Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung wie beispielsweise u. a. Kosten für die Infusionstherapie an, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4). Unter Annahme einer Behandlung für Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an (siehe Abschnitt II 2.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Für die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist folgendes zu beachten:

Für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten in der Obergrenze rechnerisch nicht nachvollziehbar und unterschätzt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sowie in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sind die Arzneimittelkosten für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl trotz wirtschaftlicherer Stückelung für Paclitaxel bzw. Carboplatin in der Größenordnung plausibel. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Arzneimittelkosten an (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Untergrenze der Kombination Nivolumab, Ipilimumab und platinbasierte Chemotherapie sind die angegebenen Arzneimittelkosten plausibel.

Für alle weiteren Therapieregime mit Carboplatin oder Paclitaxel als Kombinationspartner sind die Arzneimittelkosten in einer plausiblen Größenordnung, obwohl für Carboplatin oder Paclitaxel eine wirtschaftlichere und zweckmäßigere Stückelung vorhanden ist (siehe Abschnitt II 2.3).

Für alle aufgeführten Wirkstoffe können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Kosten für die Infusionstherapie oder Laborleistungen) angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe können abweichen. Zudem entstehen für die Kombinationspartner von Pembrolizumab – mit Ausnahme von Pemetrexed – unter der Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr höhere Kosten gemäß Hilfstaxe (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Pembrolizumab in der Kombinationstherapie können je nach Behandlungsmodus (alle 6 statt alle 3 Wochen) auch geringere Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen (siehe Abschnitt II 2.1). Zudem können bei Atezolizumab ebenfalls geringere Kosten gemäß Hilfstaxe je nach gewähltem Schema anfallen. Für Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel veranschlagt der pU zu geringe Kosten für nab-Paclitaxel gemäß Hilfstaxe für die von ihm veranschlagte Zyklenzahl (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertende Therapie						
Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie	Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC 	85 894,20 ^b – 102 242,76 ^c	120,72 ^b – 162,57 ^c	1882,05 ^b – 2965,91 ^c	87 896,97 ^b – 105 371,24 ^c	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die vom pU gewählten Schemata und Zyklenzahl in der Unter- und Obergrenze in einer plausiblen Größenordnung. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung für Cisplatin, Carboplatin und Paclitaxel über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<i>zweckmäßige Vergleichstherapie</i>						
Pembrolizumab ^d	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥ 50 % und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 1)	93 411,84	0	617,02–1234,05	94 028,86–94 645,89	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Atezolizumab ^d		67 789,36–71 613,78	0	1234,05–1851,07	69 023,41–73 464,85	
Cemiplimab		81 444,89	0	1234,05	82 678,93	
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{d, e}		130 129,60 ^f –130 845,36 ^g	20,29 ^f –25,75 ^g	2175,07 ^{f, g}	132 359,96 ^f –133 046,18 ^g	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel ^{d, h}		99 227,84	50,72	1882,05	101 160,61	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel ^{d, h}	(siehe oben)	104 285,32	0	2530,05	106 815,37	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^{d, i}		112 778,20 ^l – 114 209,72 ^k	162,57 ^k – 185,12 ^j	2965,91 ^k	115 929,23 ⁱ – 117 338,20 ^k	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{d, i}		110 480,96– 150 683,72	50,72–76,08	3116,10– 4057,12	113 647,78– 157 724,92	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Atezolizumab + nab-Paclitaxel + Carboplatin ^{d, i}		78 662,84– 82 487,26	0	1882,05– 2823,07	80 544,89– 90 747,07	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze in einer plausiblen Größenordnung und in der Obergrenze unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar	
Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie ^{d, i}	Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$ und $< 50\%$ und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie (Fragestellung 2)	112 778,20 ^l – 114 209,72 ^k	162,57 ^k – 185,12 ^j	2965,91 ^{jk}	115 929,23 ^l – 117 338,20 ^k	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.	
Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel ^{d, h}		99 227,84	50,72	1882,05	101 160,61	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.	
Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel ^{d, h}		104 285,32	0	2530,05	106 815,37	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zyklenzahl in der Größenordnung plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen. Unter Annahme einer Behandlung über das gesamte Jahr fallen höhere Jahrestherapiekosten an.	
Atezolizumab ^{d, l}		k. A.					Der pU liefert in Modul 3 E keine Angabe.
Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin ^{d, i}		k. A.					Der pU liefert in Modul 3 E keine Angabe.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin ^{d, i}	(siehe oben)	k. A.				Der pU liefert in Modul 3 E keine Angabe.
Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie ^{d, e}		130 129,60 ^f – 130 845,36 ^g	20,29 ^f – 25,75 ^g	2175,07 ^{fg}	132 359,96 ^f – 133 046,18 ^g	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistung, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen können abweichen.
Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ^{m, n}		k. A.				Der pU liefert in Modul 3 E keine Angabe.
Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel ^m		k. A.				Der pU liefert in Modul 3 E keine Angabe.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU, die sich jeweils auf das 1. Behandlungsjahr beziehen</p> <p>b. mit Cisplatin und Paclitaxel als platinbasierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie mit Cemiplimab</p> <p>c. mit Carboplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie und Erhaltungstherapie mit Cemiplimab und Pemetrexed</p> <p>d. im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1</p> <p>f. mit Cisplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie</p> <p>g. mit Carboplatin und Pemetrexed als platinbasierte Chemotherapie</p> <p>h. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 und einem plattenepithelialen NSCLC</p> <p>i. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC</p> <p>j. mit Cisplatin als platinhaltige Chemotherapie</p> <p>k. mit Carboplatin als platinhaltige Chemotherapie</p> <p>l. nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen</p> <p>m. nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2</p> <p>n. als Drittgenerationszytostatikum: Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RET: Rearranged During Transfection; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er erläutert zudem, dass laut Fachinformationen Cemiplimab bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert sind [1]. Der pU gibt an, dass Cemiplimab als Kombinationstherapie ambulant durchgeführt werden könne. Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich könne jedoch nicht erfolgen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol 2016; 11(1): 39-51.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
3. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Lungenkrebs (Bronchialkarzinom), ICD-10 C33-C34 [online]. 2022. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html.
5. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
6. 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.
7. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 -Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.
8. Griesinger F, Eberhardt W, Nusch A et al. Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). Lung Cancer 2021; 152: 174-184.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
9. Carrato A, Vergnenègre A, Thomas M et al. Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study. Curr Med Res Opin 2014; 30(3): 447-461.
<https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.

10. Dietel M, Savelov N, Salanova R et al. Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study. *Lung Cancer* 2019; 134: 174-179.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; Version 2.1 – Dezember 2022 [online]. 2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf.
14. Novartis Pharma. Mekinist Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
15. Novartis Pharma. Tafinlar 50 mg Hartkapseln; Tafinlar 75 mg Hartkapseln [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. Roche. GAVRETO 100 mg Hartkapseln [online]. 2022 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Lilly. Retsevmo [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Sanofi-Aventis Deutschland. Cemiplimab (LIBTAYO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/721/#dossier>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Roche Pharma. Fachinformation Tecentriq 840 mg/1200 mg [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

22. Teva. Fachinformation Paclitaxel-GRY 6 mg/ml [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
23. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
24. Msd Sharp Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
25. Hexal. Fachinformation Cisplatin NeoCorp 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
26. Roche Pharma. Fachinformation Avastin [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Lilly Deutschland. Fachinformation ALIMTA [online]. 2022. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
28. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie) [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf.
33. Fresenius Kabi. Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
35. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 (Endergebnisse) [online]. 2023 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
36. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Online-Version des EBM [online]. 2023 [Zugriff: 23.06.2023]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Relugolix Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 11.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
38. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.