

2 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) in $\geq 50\%$ der Tumorzellen exprimiert und keine epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-, Anaplastische Lymphomkinase(ALK)- oder C-ros Oncogene 1(ROS1)-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 in $\geq 50\%$ 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	Pembrolizumab ^c als Monotherapie
a. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen. ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Der pU legt daher adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher für die Bewertung von Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Kombinationschemotherapie vor.

Der Studienpool des pU umfasst für Cemiplimab die RCT R2810-ONC-1624 und für Pembrolizumab die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, sowie KEYNOTE 042-China. Da für die Studie KEYNOTE 042-China keine Angaben zu den Patientencharakteristika der relevanten Teilpopulation (mit PD-L1 Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) vorliegen, wird diese Studie im Folgenden nicht betrachtet.

Vom pU vorgelegte Analysen für den indirekten Vergleich nicht verwertbar und Ähnlichkeit der Studien nicht hinreichend sicher einschätzbar

Der pU legt zur Ableitung des Zusatznutzens 3 unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vor. Zum einen ein indirekter Vergleich der Studie R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und der Studie KEYNOTE 024 für Pembrolizumab. Für die Studie KEYNOTE 042 mit Pembrolizumab legt der pU 2 indirekte Vergleiche der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie vor. Für die Bewertung der Ähnlichkeit der Studien können verschiedene Aspekte aufgrund fehlender Angaben (insbesondere zu den Therapien im Vergleichsarm der Studie R2810-ONC-1624) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden. Zudem ist aufgrund der Einschränkung der Teilpopulation der Studie KEYNOTE 042 auf diejenigen Patientinnen und Patienten, für die gemäß der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, davon auszugehen, dass sich die Studie KEYNOTE 042 von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinsichtlich der Studienpopulation im Brückenkomparator relevant unterscheidet. Die vom pU vorgelegten Analysen können daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Darüber hinaus ist das Vorgehen des pU, 3 unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vorzulegen, nicht sachgerecht.

Studie mit Cemiplimab: R2810-ONC-1624

Bei der Studie R2810-ONC-1624 handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IIIB, IIIC oder IV ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation und ohne ROS1-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression ≥ 50 %

aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten durften keine vorausgegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Zudem durfte eine definitive Radiochemotherapie für die Patientinnen und Patienten nicht geeignet sein.

In die Studie R2810-ONC-1624 wurden insgesamt 710 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 356) oder einer platinbasierten Kombinationschemotherapie (N = 354) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin, Paclitaxel + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Gemcitabin + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie R2810-ONC-1624 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.

Vor August 2018 wurde die Testung der PD-L1-Expression nicht gemäß der Anleitung des 22C3-Assays durchgeführt. Der pU legt Ergebnisse einer Teilpopulation vor, welche die vor August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, bei denen die PD-L1-Expression der Tumoren von $\geq 50\%$ in einer Nachtestung verifiziert wurde, sowie die ab August 2018 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst. Die vom pU gebildete Teilpopulation ist für die Nutzenbewertung relevant und umfasst N = 283 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und N = 280 im Vergleichsarm. Allerdings legt der pU die Ergebnisse dieser Teilpopulation nur für die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Für die Nebenwirkungen zieht der pU die Ergebnisse der Safety-Population (N = 697) heran.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, bis zum Tod oder bis zum Rückzug der Einwilligungserklärung.

Nach Krankheitsprogression und bestätigter Eignung konnten die Patientinnen und Patienten im Cemiplimab-Arm weitere 108 Wochen mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie (4 Zyklen) behandelt werden. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten zur Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie (bis zu 108 Wochen) wechseln. Allerdings ist Cemiplimab für eine Behandlung nach vorheriger Chemotherapie nicht zugelassen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

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 und A19-30 beschrieben – um eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. 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 Kombinationschemotherapie (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 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.

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

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist – wie bereits in den Dossierbewertungen zu den Projekten A19-30 und A19-31 beschrieben – eine noch laufende, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. Insgesamt wurden 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert. 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 fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt.

Für die Nutzenbewertung relevant sind die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (N = 599). Daten für die gesamte relevante Teilpopulation sind nur aus der

Publikation Mok 2019 für den Endpunkt Gesamtüberleben verfügbar. Aus den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 sind weitere Analysen 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) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Analysen liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer (N = 176) und nicht plattenepithelialer Histologie (N = 120) vor und umfassen knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.

Die Behandlungsoptionen im Vergleichsarm der Studie waren folgende: Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. 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 Prüferärztin oder des Prüferarztes oder der Patientinnen und Patienten behandelt.

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

Ähnlichkeit des Brückenkomparsators platinbasierte Kombinationschemotherapie in den Studien

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparsator eine platinbasierte Kombinationschemotherapie gewählt. In den 3 eingeschlossenen Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 fallen darunter unterschiedliche platinbasierte Kombinationschemotherapien. Diese unterschieden sich zwischen den Studien: Beispielsweise war Paclitaxel nur auf der Cemiplimabmab-Kante des indirekten Vergleichs in Kombination mit Cisplatin eine Behandlungsoption, und in der Studie KEYNOTE 042 wurde als Platinkomponente nur Carboplatin verabreicht.

Platinkomponente des Brückenkomparsators

Die Auswahl der platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgte in der Studie R2810-ONC-1624 vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes und musste dem lokalen Behandlungsstandard entsprechen. Angaben zu etwaigen Auswahlkriterien der Platinkomponenten in den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 liegen nicht vor, es gibt jeweils nur die Angabe, dass die Auswahl patientenindividuell vor der Randomisierung getroffen wurde.

Für die Studie R2810-ONC-1624 liegen keine Angaben zur Verteilung der Platinkomponente in der relevanten Teilpopulation vor. In der Safety-Population der Studie R2810-ONC-1624 erhielten etwa 1 Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm Cisplatin, die restlichen Patientinnen und Patienten Carboplatin. Etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten erhielten in der Studie KEYNOTE 024 im Vergleichsarm Cisplatin, die restlichen Patientinnen und Patienten Carboplatin. In der Studie KEYNOTE 042 wurde ausschließlich Carboplatin verabreicht.

Wie oben beschrieben, umfassen die vorliegenden Analysen aus der Studie KEYNOTE 042 (bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben) nur knapp 50 % der relevanten Teilpopulation, da diese post hoc eingeschränkt wurde, auf diejenigen Patientinnen und Patienten, 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. Eine solche Einschränkung der Population nimmt der pU bei den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 nicht vor.

Chemotherapiekomponente des Brückenkomparators

In der Studie R2810-ONC-1624 konnten Patientinnen und Patienten Pemetrexed (nur bei nicht plattenepithelialer Histologie), Gemcitabin sowie Paclitaxel jeweils in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin erhalten. Abweichend davon war weder in der Studie KEYNOTE 024 noch in der Studie KEYNOTE 042 Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin eine Behandlungsoption. Außerdem konnten die Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE 042 nicht mit Gemcitabin behandelt werden.

Über 80 % der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC erhielt in der Studie KEYNOTE 024 Pemetrexed. Angaben für die jeweils relevante Teilpopulation der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 liegen nicht vor. Von den 196 Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepitheliale NSCLC der Safety-Population der Studie R2810-ONC-1624 erhielten 70 % Pemetrexed.

Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie erhielten in der Studie KEYNOTE 024 zu 81 % Gemcitabin zusätzlich zur Platinkomponente, die restlichen Patientinnen und Patienten erhielten Paclitaxel. In der Studie KEYNOTE 042 konnte ausschließlich Paclitaxel zusätzlich zu Carboplatin verabreicht werden. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie R2810-ONC-1624 liegen nicht vor.

In der Studie KEYNOTE 024 erhielten insgesamt 11 % der Patientinnen und Patienten (mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) im Vergleichsarm Paclitaxel, in der Studie KEYNOTE 042 mindestens 38 % der Patientinnen und Patienten, konkrete Angaben liegen nicht vor. Angaben für die relevante Teilpopulation der Studie R2810-ONC-1624 liegen ebenfalls nicht vor. In der Safety-Population der Studie R2810-ONC-1624 wurden etwa 40 % der Patientinnen und Patienten (mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie) im Vergleichsarm mit Paclitaxel behandelt.

Erhaltungstherapie im Brückenkomparator

In der Studie KEYNOTE 024 erhielten 37 % der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, obwohl diese Erhaltungstherapie laut Studienunterlagen empfohlen wurde. In den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 lag die Verabreichung einer Erhaltungstherapie im Ermessen des Prüfarztes und wurde in der Studie KEYNOTE 042 empfohlen. Angaben für die jeweils relevante Teilpopulation der beiden Studien liegen nicht vor.

Zusammenfassung

Insbesondere für die Studie R2810-ONC-1624 fehlen Angaben zu den Anteilen der jeweils erhaltenen platinbasierten Kombinationschemotherapie im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation. Aus diesem Grund ist die Ähnlichkeit der Brückenkomparatoren nicht hinreichend sicher beurteilbar.

Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die Studie KEYNOTE 042 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 den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinsichtlich der Studienpopulation im Brückenkomparator relevant unterscheidet.

Ähnlichkeit der Studien und Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Analysen im adjustierten indirekten Vergleich

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Ähnlichkeit. Grundsätzlich weisen die 3 Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich. Allerdings können bestimmte Aspekte aufgrund fehlender Angaben (insbesondere zu den Therapien im Vergleichsarm der Studie R2810-ONC-1624) nicht hinreichend sicher eingeschätzt werden. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass sich die Studie KEYNOTE 042 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 den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinsichtlich der Studienpopulation im Brückenkomparator relevant unterscheidet. Außerdem sind die Ergebnisse der 3 Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für einen indirekten Vergleich nicht adäquat aufbereitet und können daher nicht verwertet werden.

Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten

In der Studie R2810-ONC-1624 erhielten 107 (ca. 38 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts als Folgetherapie Cemiplimab. Dies ist keine zugelassene Therapieoption nach vorheriger Chemotherapie. Darüber hinaus ist

unklar, welche Daten in die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben eingehen. Ungeachtet dessen zeigt sich bei keinem der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der pU legt für die Studie R2810-ONC-1624 Auswertungen zu Nebenwirkungen ausschließlich zur Safety-Population vor und nicht für die relevante Teilpopulation. Zudem erfüllen die Angaben des pU zu den häufigen UEs für die Safety-Population nicht die Anforderungen der Dossiervorlagen.

Ergebnisse

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab 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 ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab 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 ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Cemiplimab ist somit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % 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 	Pembrolizumab ^c als Monotherapie	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten wird davon ausgegangen, dass weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist Pembrolizumab als Monotherapie nur für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC zugelassen.</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ROS1: C-ros Oncogene 1</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.