



IQWiG-Berichte – Nr. 1229

**Cemiplimab
(nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-98
Version: 1.0
Stand: 28.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-98

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.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Susanne Ein Waldt
- Ulrich Grouven
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Cemiplimab, Karzinom – Nichtkleinzelliges Lungen-, Nutzenbewertung, NCT03088540, NCT02142738, NCT02220894

Keywords

Cemiplimab, Carcinoma – Non-Small-Cell Lung, Benefit Assessment, NCT03088540, NCT02142738, NCT02220894

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vi |
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 2 Nutzenbewertung | 3 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 3 |
| 2.2 Fragestellung | 12 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 12 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 13 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 16 |
| 2.3.3 Verwertbarkeit des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs | 45 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 46 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 47 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 48 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2) | 48 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 48 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 48 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 48 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 54 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3) | 54 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 54 |
| 3.2.2 Verbrauch | 55 |
| 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 55 |
| 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 55 |
| 3.2.5 Jahrestherapiekosten..... | 55 |
| 3.2.6 Versorgungsanteile | 55 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 57 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 57 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 57 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 58 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 59 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 60 |
| 5 | Literatur | 62 |
| Anhang A Suchstrategien..... | | 69 |
| Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) | | 71 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab..... | 3 |
| Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 11 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab..... | 12 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab..... | 14 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab..... | 17 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab | 22 |
| Tabelle 8: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime der Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042..... | 33 |
| Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab..... | 37 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab..... | 39 |
| Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab | 42 |
| Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab..... | 44 |
| Tabelle 13: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 47 |
| Tabelle 14: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 57 |
| Tabelle 15: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 58 |
| Tabelle 16: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 59 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab..... | 15 |
| Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)..... | 49 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren |
| ALK | anaplastische Lymphomkinase |
| BRAF | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status |
| EGFR | epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer30 |
| EORTC QLQ-LC13 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13 |
| 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) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| NSCLC | nicht kleinzelliges Lungenkarzinom |
| PD-L1 | Programmed Cell Death-Ligand 1 |
| PFS | progressionsfreies Überleben |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| ROS1 | C-ros Oncogene 1 |
| SCLC | Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TPS | Tumor Proportion Score |
| TRM | Tumorregister München |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| UICC | Union for International Cancer Control |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2021 übermittelt.

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.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|--|
| Abschnitt 2.1 | ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 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 Brückenkomparators platinbasierte Kombinationschemotherapie in den Studien

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparator 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 Brückenkomparators

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.

2.2 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 epidermale 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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: epidermale 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Cemiplimab (Stand zum 03.06.2021)
- bibliografische Recherche zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.05.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.05.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 12.08.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

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 [3] für die Bewertung von Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab über den Brückenkomparator platinbasierte Kombinationschemotherapie vor.

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

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab adjustierte indirekte Vergleiche über den Brückenkomparator platinbasierte Kombinationschemotherapie vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators damit, dass es sich bei der identifizierten Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Cemiplimab) um die einzige randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im relevanten Anwendungsgebiet handelt und somit ein Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Pembrolizumab) nur mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie als Brückenkomparator möglich ist.

Für die Nutzenbewertung wird, übereinstimmend mit dem pU, eine platinbasierte Kombinationschemotherapie als Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogen.

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab 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 vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | | | | |
| R2810-ONC-1624 | ja | ja | nein | ja [4] | ja [5,6] | ja [7] |
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | | | | |
| KEYNOTE 024 | nein | nein | ja | nein | ja [8,9] | ja [10-22] |
| KEYNOTE 042 | nein | nein | ja | nein | ja [23,24] | ja [20-22,25-31] |
| KEYNOTE 042 – China | nein | nein | ja | nein | ja [32] | ja [33] |
| 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 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 die RCT R2810-ONC-1624 und für Pembrolizumab die RCTs KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042, sowie KEYNOTE 042-China. 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 Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) vorliegen, betrachtet der pU die Studie im indirekten Vergleich nicht weiter.

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 indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

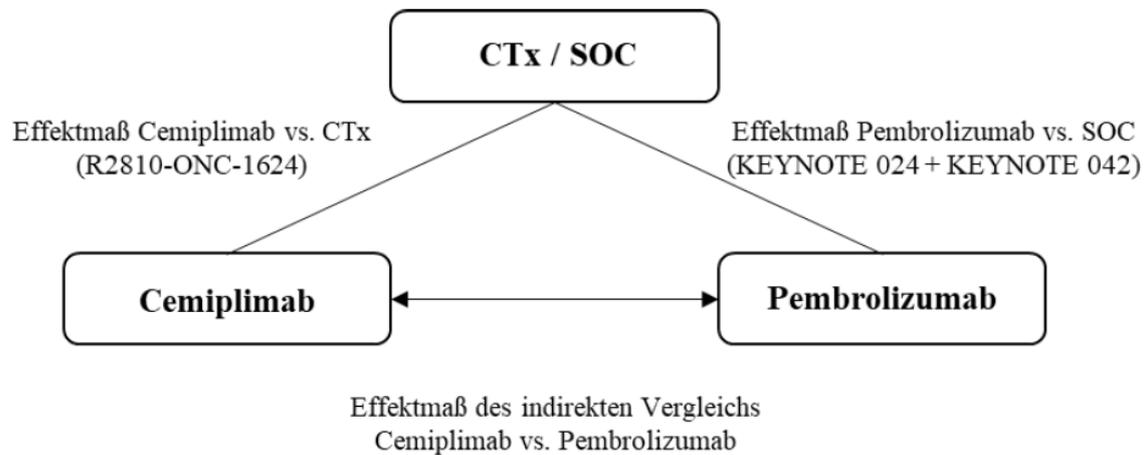


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Cemiplimab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pembrolizumab

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 zieht der pU die Ergebnisse aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren heran. Diese sind jedoch nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie verfügbar. Der pU legt daher 2 weitere indirekte Vergleiche der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 jeweils getrennt nach plattenepithelialer und nicht plattenepithelialer Histologie vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet der pU jeden dieser indirekten Vergleiche isoliert. Der pU stützt seinen Anspruch auf einen Zusatznutzen auf Vorteile von Cemiplimab für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) in lediglich einem der durchgeführten indirekten Vergleiche (Studie R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie).

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 (siehe Abschnitt 2.3.2). 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, [34]) 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.

Zudem ist das Vorgehen des pU, 3 unabhängig voneinander berechnete, adjustierte indirekte Vergleiche vorzulegen, nicht sachgerecht. Erforderlich wäre vor der Berechnung eines indirekten Vergleichs die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse auf der Pembrolizumab-Kante des indirekten Vergleichs.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|--|----------------------|--|---|---|--|---|
| Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | | | | |
| R2810-ONC-1624 | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC ^b im Stadium IIIB, IIIC oder IV, PD-L1-Expression $\geq 50\%$, ohne EGFR-Mutation, ohne ALK- und ohne ROS1-Translokation, ECOG-PS ≤ 1 und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne vorausgegangene systemische Therapie^c oder ▪ nicht geeignet für eine definitive Radiochemotherapie^d | Cemiplimab (N = 356) platinbasierte Kombinationschemotherapie ^e (N = 354) davon relevante Teilpopulation ^f : Cemiplimab (n = 283) platinbasierte Kombinationschemotherapie ^e (n = 280) | Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis zur Progression ^g , inakzeptabler Toxizität, Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung oder maximal 108 Wochen Cemiplimab Beobachtung: endpunktspezifisch ^h , maximal bis zum Tod | 138 Zentren in Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Georgien, Griechenland, Jordanien, Kolumbien, Libanon, Malaysia, Mexiko, Philippinen, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, Weißrussland 05/2017–laufend | primär: Gesamtüberleben, PFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |
| | | | | | Datenschnitte: 27.09.2019 (1. Interimsanalyse) 01.03.2020 ⁱ | |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|----------------------|---|--|--|--|---|
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | | | | |
| KEYNOTE 024 | RCT, offen, parallel | erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem NSCLC im Stadium IV, PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS \leq 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^c | Pembrolizumab (N = 154) platinbasierte Kombinationschemotherapie ^c (N = 151) | Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression (oder darüber hinaus, solange die Patientin / der Patient davon profitiert), inakzeptabler Toxizität, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder maximal 35 Zyklen Pembrolizumab Beobachtung: endpunktspezifisch ^h , maximal 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, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | 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 Patientinnen und Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, PD-L1-exprimierende Tumoren (TPS \geq 1 %), ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation, ECOG-PS \leq 1, ohne vorangegangene systemische Therapie ^c | Pembrolizumab (N = 637) platinbasierte Kombinationschemotherapie ^c (N = 637) davon relevante Teilpopulation ^l : Pembrolizumab (n = 299) platinbasierte Kombinationschemotherapie ^c (n = 300) | Screening: 30 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, Studienabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes oder der Patientin / des Patienten, Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder maximal 35 Zyklen Pembrolizumab ^j endpunktspezifisch ^h , maximal 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, Schweden, Schweiz, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, Ukraine, Ungarn, Vietnam 11/2014–laufend Datenschnitte: 26.02.2018 04.09.2018 (finale PFS-Analyse) | primär: Gesamtüberleben sekundär: UEs |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | 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 verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. plattenepithelial oder nicht plattenepithelial</p> <p>c. ohne vorangehende systemische Therapie des metastasierten NSCLC-Stadiums (KEYNOTE 024) bzw. gegen das fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC-Stadium (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 042)</p> <p>d. im NSCLC-Stadium IIIB und IIIC</p> <p>e. Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung patientenindividuell zwischen folgenden platinbasierten Kombinationschemotherapien ausgewählt: Pemetrexed + Cisplatin (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024), Pemetrexed + Carboplatin (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042), Paclitaxel + Cisplatin (R2810-ONC-1624), Paclitaxel + Carboplatin (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042), Gemcitabin + Cisplatin (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024) oder Gemcitabin + Carboplatin (R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024). Kombinationen mit Pemetrexed waren ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie erlaubt.</p> <p>f. nur diejenigen Patientinnen und Patienten, bei denen die mittels 22C3-Assay mittels Immunhistochemie ermittelte PD-L1-Expression $\geq 50\%$ in einer Nachtestung verifiziert wurde</p> <p>g. Nach Progression 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 und die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten zur Behandlung mit Cemiplimab-Monotherapie (bis zu 108 Wochen) wechseln. Nachdem zum Zeitpunkt des 9. Protokoll-Amendments der primäre Endpunkt Gesamtüberleben erreicht war, war für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ein Wechsel zu Cemiplimab auch schon vor Krankheitsprogression möglich.</p> <p>h. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>i. Aufgrund der Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (01.03.2020) die finale Analyse. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 238 Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Kombinationschemotherapie wurde angeboten, auf eine Therapie mit Cemiplimab zu wechseln.</p> <p>j. Patientinnen und Patienten im Pembrolizumab-Arm (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) durften die Behandlung bei 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“). Es 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> | | | | | | |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>k. Aufgrund der Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber platinbasierter Kombinationschemotherapie im Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt des Datenschnitts der 2. Interimsanalyse (09.05.2016) die finale Analyse. Dieser zweite Datenschnitt war prospektiv geplant nach dem Erreichen von 175 Ereignissen für den Endpunkt PFS. Allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit ausschließlich platinbasierter Kombinationschemotherapie wurde angeboten, auf eine Therapie mit Pembrolizumab zu wechseln.</p> <p>l. Patienten mit PD-L1 hoch-exprimierendem NSCLC, ohne EGFR-Mutation und ohne ALK-Translokation (WT; TPS \geq 50 %); Daten zu dieser Teilpopulation sind aus vorherigen Nutzenbewertungsverfahren (2019-04-01-D-447 + 2019-04-01-D-448 [35,36]) verfügbar, allerdings eingeschränkt auf die Patientinnen und Patienten die entsprechend der Kriterien der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [34]) mit Carboplatin behandelt wurden und nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer (N = 176) und nicht plattenepithelialer Histologie (N = 120).</p> <p>ALK: anaplastische Lymphomkinase; AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROS1: c-ros-Onkogen 1; TPS: Tumor Proportion Score; UE: unerwünschtes Ereignis; WT: Wildtyp</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|--|--|
| Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| R2810-ONC-1624 | Cemiplimab 350 mg, i. v. (als 30-minütige Infusion) am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus | <p>platinbasierte Kombinationschemotherapie^a für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v. oder Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</u> Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v. + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v. oder Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder Gemcitabin 1 250 mg/m² KOF, i. v. an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + Cisplatin 100 mg/m² KOF, i. v. oder Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> nach mindestens 4 Zyklen Pemetrexed + Cisplatin oder Pemetrexed + Carboplatin war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes</p> |
| <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cemiplimab: keine Dosisänderung erlaubt; Therapieunterbrechungen ≤ 84 Tage aufgrund von Toxizität erlaubt^b ▪ platinbasierte Kombinationschemotherapie: Dosisanpassungen gemäß den regionalen Leitlinien bzw. der Regelversorgung erlaubt | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--------|---|-----------|
| | <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante oder neoadjuvante platinbasierte Kombinationschemotherapie (nach Operation und / oder Strahlentherapie) \geq 6 Monate vor Entwicklung einer rezidivierenden oder metastasierten Erkrankung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Prüfpräparate ▪ anti-PD-1- oder anti-PD-L1-Wirkstoffe ▪ anderen Immunmodulatoren (z. B. mit CTLA-4) \leq 3 Monate vor der 1. Dosis der Studienmedikation ▪ systemische Kortikosteroide ($>$ 10 mg Prednison / Tag oder Äquivalent)^c \leq 14 Tage vor Randomisierung und während der Studie ▪ Lebendimpfstoffe <p>Prämedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für Cemiplimab bei infusionsbedingten Reaktionen (ab Zyklus 2) ▪ für platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Paclitaxel: Kortikosteroide, Diphenhydramin + H2-Rezeptor-Antagonisten ▪ für platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Pemetrexed: Kortikosteroide, Folsäure und Vitamin B12 <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate, Denosumab zur Behandlung von Knochenmetastasen erlaubt ▪ palliative Strahlentherapie erlaubt | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|---|
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| KEYNOTE 024 | Pembrolizumab 200 mg, i. v. (als 30-minütige Infusion) am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus | <p>platinbasierte Kombinationschemotherapie^a für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v. + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v. oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v. jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</u> Gemcitabin 1250 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Zyklus + Cisplatin 75 mg/m² KOF, i. v. oder Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p>oder Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v. + Carboplatin AUC von 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> 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 Prüferin bzw. des Prüfers</p> |
| <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: keine Dosisänderung erlaubt (gemäß Fachinformation); Unterbrechung bei Nebenwirkungen erlaubt ▪ platinbasierte Kombinationschemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|-------------|---|---|
| | <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 ▪ Strahlentherapie^d ▪ Kortikosteroide ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten platinbasierten Kombinationschemotherapie ▪ Bisphosphonate oder anti-RANK-L-Inhibitoren | |
| KEYNOTE 042 | <p>Pembrolizumab 200 mg, i. v. am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> | <p>carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie^a für 4 bis 6 Zyklen:</p> <p><u>Induktionsphase (4 bis 6 Zyklen)</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v. + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>nicht plattenepithelial und plattenepithelial:</u> Paclitaxel 200 mg/m² KOF, i. v. + Carboplatin AUC 5 oder 6 mg/ml/min, i. v., jeweils am Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus</p> <p><u>Erhaltungsphase</u> <u>nur nicht plattenepithelial:</u> nach mindestens 4 Zyklen der carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie war die Weiterbehandlung mit Pemetrexed 500 mg/m² KOF, i. v., Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus, im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes</p> <hr/> <p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab: Dosisanpassungen nicht erlaubt (die Behandlung konnte unterbrochen bzw. abgebrochen werden) ▪ carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie: Dosisanpassungen gemäß Fachinformationen erlaubt |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|--|--|-----------|
| | <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 gegen das fortgeschrittene oder metastasierende 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 als Pembrolizumab ▪ Operationen zur Symptom- oder Tumorkontrolle ▪ Strahlentherapie^d ▪ Lebendimpfstoffe ▪ Kortikosteroide, ausgenommen für die Behandlung von UEs oder als Prämedikation einer in der Studie angewendeten Chemotherapie | |
| <p>a. Im Rahmen der Chemotherapie wurde vor Randomisierung von der Prüffärztin / dem Prüfarzt patientenindividuell eine platinbasierte Kombinationschemotherapie ausgewählt.</p> <p>b. Bei CTCAE-Grad ≥ 3 Uveitis 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. palliative Strahlentherapie für Einzelläsionen war erlaubt, sofern es sich nicht um eine per RECIST Version 1.1 definierte Zielläsion handelt und die Therapie nicht der Tumorkontrolle dient; während der Strahlentherapie sollte die Studienmedikation unterbrochen werden.</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 / 2: Programmed Cell Death-Ligand 1 / 2; RANKL: Receptor Activator of NF-κB Ligand; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Studiendesign

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 sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status [ECOG-PS] ≤ 1) befinden und 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. Nierauchende, definiert als ≤ 100 Zigaretten im Leben, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

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 Wahl der platinbasierten Kombinationschemotherapie wurde vor der Randomisierung von der Prüffärztin / dem Prüffarzt festgelegt und erfolgte gemäß den regionalen Leitlinien bzw. der Regelversorgung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (nicht plattenepithelial, plattenepithelial) und geografischer Region (Europa, Asien, Rest der Welt).

Die PD-L1-Expression des Tumorgewebes wurde in der Studie unter Verwendung des 22C3-Assays mittels Immunhistochemie bestimmt. Vor August 2018 wurde die Testung der PD-L1-Expression allerdings nicht gemäß der Anleitung des Assays durchgeführt. Die Gesamtpopulation der Studie umfasst daher auch Patientinnen und Patienten, deren Tumorzellen eine PD-L1-Expression von < 50 % aufweisen. 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 ≥ 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. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Auch für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sind die Ergebnisse der relevanten Teilpopulation erforderlich.

Die Gabe von Cemiplimab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [37]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 108 Wochen. Diese wurde von 3 Patientinnen und Patienten erreicht. Die platinbasierten Kombinationschemotherapien (Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin oder Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin oder Carboplatin) wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen [38-42]. 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. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie erhielten.

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. Bis zum relevanten Datenschnitt 01.03.2020 wechselten 107 (38,2 %) Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Cemiplimab. Nachdem zum Zeitpunkt des 9. Protokoll-Amendments (Mai 2020) der primäre Endpunkt Gesamtüberleben erreicht war, war für Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms ein Wechsel zu Cemiplimab auch schon vor Krankheitsprogression möglich. 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 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 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. 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 entspricht den Vorgaben der Fachinformation [43]. Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 35 Zyklen (105 Wochen). In der Studie KEYNOTE 024 wurde diese in der gesamten

Studienpopulation von keiner Patientin bzw. keinem Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Kombinationschemotherapien (Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin, Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß Anforderungen der jeweiligen Fachinformationen verabreicht [38-42]. 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. Insgesamt erhielten 46 (37 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie im Vergleichsarm solch eine Erhaltungstherapie.

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

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. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 ≥ 1 % exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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

platteneithelial), 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.

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 [35,36] 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 Prüferinnen und Prüfern gemäß den Vorgaben der AM-RL für den Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K [34]) Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Diese Analysen liegen nur getrennt für Patientinnen und Patienten mit platteneithelialer (N = 176) und nicht platteneithelialer Histologie (N = 120) vor und umfassen knapp 50 % der relevanten Teilpopulation.

Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten Pembrolizumab entsprechend der Vorgaben der Fachinformation [43]. Die maximale Behandlungsdauer betrug 35 Zyklen (105 Wochen). In der Studie KEYNOTE 042 wurden diese in der gesamten Studienpopulation nur von etwa 7 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Auch die platinbasierten Kombinationschemotherapien (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) wurden gemäß den Anforderungen der Fachinformationen verabreicht [40-42]. Carboplatin wurde in der Studie KEYNOTE 042 bei Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich und wurde empfohlen. In der gesamten Studienpopulation der Studie KEYNOTE 042 erhielten 196 (52,3 %) der Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie solch eine Erhaltungstherapie.

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.

Molekulare Testung der Patientinnen und Patienten

Für die Patientinnen und Patienten kommt zum Zeitpunkt der Therapie mit Cemiplimab keine molekular stratifizierte Therapie (gegen EGFR, ALK, Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B [BRAF] oder ROS1 gerichtet) in Betracht. Die S3-Leitlinie [44] sieht hierzu vor, dass anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes / der Tumorzellen von allen nicht kurativ behandelbaren, nicht plattenepithelialen NSCLC molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich aller therapeutisch relevanten molekularen Veränderungen (nach gegenwärtigem Stand vor Erstlinientherapie als Mindestanforderung EGFR-Mutationen in den Exons 18-21, ALK-Fusionen und ROS1-Fusionen, BRAF-V600-Mutationen) eingeleitet werden. Ebenfalls gilt dies für Plattenepithelkarzinome von Nierauchern / Leichtrauchern. Für Patientinnen und Patienten mit den genannten Mutationen bzw. Translokationen stehen laut S3-Leitlinie zielgerichtete Behandlungen zur Verfügung [44].

In der Studie R2810-ONC-1624 wurde das Tumorgewebe aller Patientinnen und Patienten während des Screenings auf EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen sowie ROS1-Translokationen getestet. Eine Testung auf BRAF-V600-Mutationen war laut Studienprotokoll nicht vorgesehen. Es besteht daher die Möglichkeit, dass in die Studie Patientinnen oder Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC eingeschlossen wurden, bei denen eine BRAF-V600-Mutation vorlag. In den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mussten Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC und unbekanntem EGFR- und / oder ALK-Status vor ihrer Randomisierung in die 2 RCTs hinsichtlich dieser Mutation bzw. Translokation getestet werden. Bei Patientinnen und Patienten mit plattenepithelalem NSCLC und unbekanntem EGFR- und / oder ALK-Status war gemäß Studienprotokollen jedoch keine Testung erforderlich. Aus den jeweiligen Studienprotokollen geht zudem keine geplante Überprüfung oder Testung des Tumorgewebes auf ROS1-Translokationen bzw. BRAF-V600-Mutationen hervor. Es besteht daher die Möglichkeit, dass in die Studien Patientinnen oder Patienten mit nicht plattenepithelalem NSCLC eingeschlossen wurden, bei denen eine ROS1-Translokation oder BRAF-V600-Mutation vorlag. Auch ist es möglich, dass nie-rauchende bzw. leichtrauchende Patientinnen oder Patienten mit plattenepithelalem NSCLC eingeschlossen wurden, bei denen eine (unbekannte) EGFR-Mutation, ALK-Translokation, ROS1-Translokation oder BRAF-V600-Mutation vorlag.

Aufgrund des eher seltenen Vorkommens der einzelnen Mutationen in den jeweiligen Populationen (nicht plattenepitheliales NSCLC / plattenepitheliales NSCLC) und geringeren Anteils der Patientinnen und Patienten mit plattenepithelalem NSCLC in den einzelnen Studien wird davon ausgegangen, dass nicht so viele Patientinnen und Patienten mit den beschriebenen Mutationen bzw. Translokationen eingeschlossen wurden, dass dies die Ähnlichkeit bzw. Relevanz der Studienpopulationen infrage stellt.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators platinbasierte Kombinationschemotherapie in den Studien

Für den vorliegenden indirekten Vergleich wurde vom pU als Brückenkomparator 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 Cemiplimab-Kante des indirekten Vergleichs in Kombination mit Cisplatin eine Behandlungsoption, und in der Studie KEYNOTE 042 wurde als Platinkomponente nur Carboplatin verabreicht (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 8 zeigt, welche Optionen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie den Patientinnen und Patienten in den 3 Studien verabreicht wurden.

Tabelle 8: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime der Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (mehrseitige Tabelle)

| Studie mit Cemiplimab | Studien mit Pembrolizumab | |
|--|---|---|
| R2810-ONC-1624 (N = 280) | KEYNOTE 024 (N = 151) | KEYNOTE 042 (N = 300) |
| Nicht plattenepitheliale Histologie | | |
| n = 159 (57 %) ^a | n = 124 (82 %) ^a | n = 186 (62 %) ^a |
| Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation ▪ Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: k. A. für die relevante Teilpopulation Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation ▪ Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Paclitaxel + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation ▪ Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation | Pemetrexed + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: 36 (29 %) ▪ Carboplatin: 66 (54 %) Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: 46 (30 %) ^c Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: 4 (3 %) ▪ Carboplatin 5 (4 %) Paclitaxel + Carboplatin: 12 (10 %) | Pemetrexed + Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Paclitaxel + Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Erhaltungstherapie mit Pemetrexed: k. A. für die relevante Teilpopulation |
| Plattenepitheliale Histologie | | |
| n = 121 (43 %) ^a | n = 27 (18 %) ^a | n = 114 (38 %) ^a |
| Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation Paclitaxel + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation ▪ Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation | Gemcitabin + <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: 7 (26 %) ▪ Carboplatin: 15 (56 %) Paclitaxel + Carboplatin: 5 (19 %) | Paclitaxel + Carboplatin: 114 (100 %) |
| Gesamt ^b | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation ▪ Carboplatin: k. A. für die relevante Teilpopulation | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cisplatin: 47 (31 %) ▪ Carboplatin: 103 (68 %) | Carboplatin: 300 (100 %) |

Tabelle 8: Verteilung der platinbasierten Kombinationschemotherapieregime der Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (mehrseitige Tabelle)

| Studie mit Cemiplimab | Studien mit Pembrolizumab | |
|---|---------------------------|-----------------------|
| R2810-ONC-1624 (N = 280) | KEYNOTE 024 (N = 151) | KEYNOTE 042 (N = 300) |
| a. k. A. zu Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; Verteilung in der gesamten Kontrollgruppe der Safety-Population (N = 342): Pemetrexed + Carboplatin (n = 99 [29 %]), Pemetrexed + Cisplatin (n = 38 [11 %]), Paclitaxel + Carboplatin (n = 124 [36 %]), Paclitaxel + Cisplatin (n = 10 [3 %]), Gemcitabin + Carboplatin (n = 37 [11 %]) und Gemcitabin + Cisplatin (n = 34 [10 %]) | | |
| b. k. A. zu Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; Verteilung in der gesamten Kontrollgruppe der Safety-Population (N = 342): Cisplatin (n = 82 [24 %]) und Carboplatin (n = 260 [76 %]); eigene Berechnung | | |
| c. eigene Berechnung, Prozente bezogen auf gesamte Kontrollgruppe N = 151 | | |
| k. A.: keine Angabe; n: Patientinnen und Patienten mit jeweiliger Histologie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der (relevanten) (Teil)-Populationen | | |

Für die Studie KEYNOTE 024 lassen sich detaillierte Angaben zu den verabreichten platinbasierten Kombinationschemotherapien der Dossierbewertung A17-06 entnehmen [14]. Für die jeweils relevante Teilpopulation der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 sind kaum Angaben zu den verabreichten platinbasierten Kombinationschemotherapien verfügbar. Für die Studie R2810-ONC-1624 liegen lediglich Angaben zum Vergleichsarm der Safety-Population vor, der allerdings auch Patientinnen und Patienten mit einem PD-L1-Status < 50 % enthält.

Platinkomponente des Brückenkomparators

Die Auswahl der platinbasierten Kombinationschemotherapie erfolgte in der Studie R2810-ONC-1624 vor der Randomisierung nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes 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 (siehe Tabelle 8). 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, [34]) 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 erhielten 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, [34]), Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, von den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 hinsichtlich der Studienpopulation im Brückenkomparator relevant unterscheidet.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---|--|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | |
| R2810-ONC-1624 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende |
| Morbidität | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13) | bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | bis 30 Tage nach der letzten Zyklus-Visite |
| Nebenwirkungen | |
| alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen | bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Start einer neuen antineoplastischen Therapie |
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | |
| KEYNOTE 024 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod |
| Morbidität | |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-LC13) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsabbruch vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) | <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation ▪ bei Behandlungsabbruch vor Progression: bis zur Progression oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie |
| Nebenwirkungen | |
| UEs | bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation |
| SUEs und immunvermittelte UEs | bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat) |

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Geplante Nachbeobachtung |
|---|---|
| Endpunktkategorie | |
| Endpunkt | |
| KEYNOTE 042 | |
| Mortalität | |
| Gesamtüberleben | bis zum Tod |
| Morbidität | nicht erhoben |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität | nicht erhoben |
| Nebenwirkungen | |
| UEs | bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder Start einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst auftrat) |
| SUEs und immunvermittelte UEs | bis 90 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation (oder bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, wenn eine neue antineoplastische Therapie begonnen wird; je nachdem, was zuerst auftrat) |
| EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro QoL-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; QLQ-LC-13: Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | |

In allen 3 Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. zuzüglich 90 Tage bei schwerwiegenden UEs (SUEs) und immunvermittelten UEs [für R2810-ONC-1624 auch bei UEs]) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | |
|---|--|--|--|--|--------------------------|--|
| | R2810-ONC-1624 | | KEYNOTE 024 | | KEYNOTE 042 | |
| | Cemiplimab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie |
| | N ^a = 283 | N ^a = 280 | N = 154 | N = 151 | N = 299 | N = 300 |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 63 (8) | 64 (8) | 64 (10) | 65 (10) | 65 [33; 90] ^b | 66 [38; 85] ^b |
| Geschlecht [w / m], % | 12 / 88 | 17 / 83 | 40 / 60 | 37 / 63 | 31 / 69 | 30 / 70 |
| Abstammung, n (%) | | | | | | |
| weiß | 243 (86) | 240 (86) | 125 (81) | 126 (83) | k. A. | k. A. |
| nicht weiß | 40 (14) ^c | 40 (14) ^c | 27 (18) ^d | 25 (17) | k. A. | k. A. |
| unbekannt | 0 (0) | 0 (0) | 2 (1) | 0 (0) | k. A. | k. A. |
| Region, n (%) | | | | | | |
| Europa | 215 (76) | 216 (77) | k. A. | k. A. | 71 (24) | 66 (22) |
| Rest der Welt | 68 (24) ^{d, e} | 64 (23) ^{d, e} | k. A. | k. A. | 228 (76) ^d | 234 (78) ^d |
| Raucherstatus, n (%) | | | | | | |
| Nieraucher | 0 (0) | 0 (0) | 5 (3) | 19 (13) | 64 (21) | 67 (22) |
| aktiv | 105 (37) | 92 (33) | 34 (22) | 31 (21) | 57 (19) | 59 (20) |
| ehemalig | 178 (63) | 188 (67) | 115 (75) | 101 (67) | 178 (60) | 174 (58) |
| ECOG-Leistungsstatus, n (%) | | | | | | |
| 0 | 77 (27) | 75 (27) | 54 (35) | 53 (35) | 96 (32) | 91 (30) |
| 1 | 206 (73) | 205 (73) | 99 (64) | 98 (65) | 203 (68) | 209 (70) |
| unbekannt | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Krankheitsstadium, n (%) | | | | | | |
| IIIB | 36 (13) | 33 (12) | 1 (1) | 1 (1) | k. A. ^f | k. A. ^f |
| IIIC | 9 (3) | 9 (3) | – | – | – | – |
| IV | 238 (84) | 238 (85) | 153 (99) | 150 (99) | k. A. | k. A. |

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | |
|--|--|--|--|--|---------------|--|
| | R2810-ONC-1624 | | KEYNOTE 024 | | KEYNOTE 042 | |
| | Cemiplimab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie |
| | N ^a = 283 | N ^a = 280 | N = 154 | N = 151 | N = 299 | N = 300 |
| Metastasierung, n (%) | | | | | | |
| M0 | 45 (16) | 42 (15) | 1 (1) | 1 (1) | k. A. | k. A. |
| M1 | 15 (5) | 9 (3) | 29 (19) | 34 (23) | k. A. | k. A. |
| M1A | 65 (23) | 67 (24) | 47 (31) | 41 (27) | k. A. | k. A. |
| M1B | 76 (27) | 80 (29) | 77 (50) | 74 (49) | k. A. | k. A. |
| M1C | 82 (29) | 82 (29) | – | – | k. A. | k. A. |
| MX | – | – | 0 (0) | 1 (1) | k. A. | k. A. |
| Zeit seit der initialen Diagnose [Monate] | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | 3,1 (7,5) | 4,5 (17,1) | 5,7 (13,4) | 6,2 (23,7) | k. A. | k. A. |
| Median [Min; Max] | 1,7 [0,5; 92,7] | 1,8 [0,5; 263,8] | 1,7 [0,7; 114,8] | 1,7 [0,5; 230,8] | k. A. | k. A. |
| Tumorgroße zu Studienbeginn [mm] | | | | | | |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. | 90,9 (53,4) | 99,8 (63,4) | k. A. | k. A. |
| Median [Min; Max] | k. A. | k. A. | 82,0 [14,0; 322,0] | 83,5 [14,0; 369,0] | k. A. | k. A. |
| Hirnmetastasen, n (%) | | | | | | |
| ja | 34 (12) | 34 (12) | 18 (12) | 10 (7) | 19 (6) | 15 (5) |
| nein | 249 (88) | 246 (88) | 136 (88) | 141 (93) | 280 (94) | 284 (95) |
| Histologie, n (%) | | | | | | |
| platteneithelial | 122 (43) | 121 (43) | 29 (19) | 27 (18) | 107 (36) | 114 (38) |
| nicht platteneithelial | 161 (57) | 159 (57) | 125 (81) | 124 (82) | 192 (64) | 186 (62) |

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | | |
|---|--|--|--|--|------------------------|--|
| | R2810-ONC-1624 | | KEYNOTE 024 | | KEYNOTE 042 | |
| | Cemiplimab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie | Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie |
| | N ^a = 283 | N ^a = 280 | N = 154 | N = 151 | N = 299 | N = 300 |
| vorangegangene Therapien, n (%) | | | | | | |
| adjuvante Vortherapie | 5 (2) | 12 (4) | 6 (4) | 3 (2) | 8 (3) ^g | 4 (1) ^g |
| neoadjuvante Vortherapie | 3 (1) | 4 (1) | 3 (2) | 1 (1) | 1 (< 1) ^g | 5 (2) ^g |
| Platin-Chemotherapie, n (%) | | | | | | |
| Cisplatin | n. z. | k. A. ^h | n. z. | 47 (31) | n. z. | 0 (0) |
| Carboplatin | n. z. | k. A. ^h | n. z. | 103 (68) | n. z. | 300 (100) |
| Therapieabbruch, n (%) | 148 (52) | 110 (39) | 80 (52 ^d) | 106 (70 ^d) | 217 (73 ^d) | 194 (65 ^d) |
| Studienabbruch, n (%) | k. A. | k. A. | 47 (31) ^d | 69 (46) ^d | k. A. | k. A. |
| <p>a. Teilpopulation aus randomisierten Patientinnen und Patienten, bei denen die PD-L1-Expression ≥ 50 % in einer Nachtestung verifiziert wurde</p> <p>b. Median [Min; Max]</p> <p>c. Zusammenfassung: schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und andere</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Rest der Welt beinhaltet Asien mit 31 (im Cemiplimab-Arm) bzw. 29 (im Vergleichsarm) Patientinnen und Patienten</p> <p>f. Angaben vorhanden nur für lokal fortgeschritten: 27 (9 %) im Pembrolizumab Arm und 35 (12 %) im Chemotherapiearm, bzw. metastasiert: 272 (91 %) im Pembrolizumab Arm vs. 265 (88 %) im Chemotherapiearm</p> <p>g. Vortherapie bei nicht metastasierter Erkrankung</p> <p>h. k. A. zu Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; Verteilung in der gesamten Kontrollgruppe der Safety-Population (N = 342): Cisplatin (n = 82 [24 %]) und Carboplatin (n = 260 [76 %]); eigene Berechnung</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> | | | | | | |

Nicht für alle interessierenden Patientencharakteristika liegen für alle 3 Studien Angaben vor. Dennoch können aufgrund der vorliegenden Informationen die Populationen sowohl zwischen den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 als auch jeweils zwischen den Behandlungsarmen in den Einzelstudien als hinreichend vergleichbar eingeschätzt werden. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus den Studien R2810-ONC-1624, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren im Mittel 65 Jahre alt und überwiegend männlich sowie überwiegend weiß (für die Studie KEYNOTE 024 liegen keine Angaben zur Abstammung vor). Die Patientinnen und Patienten der 3 Studien hatten mehrheitlich keine Hirnmetastasen. Während in den Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 etwa 40 % der Patientinnen und Patienten ein plattenepitheliales NSCLC hatten, waren es in der Studie KEYNOTE 024 lediglich knapp 20 %. Die restlichen Patientinnen und Patienten hatten ein nicht plattenepitheliales NSCLC.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Cemiplimab bzw. Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinationschemotherapie |
|---|----------------------------------|---|
| Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| R2810-ONC-1624 (Datenschnitt 01.03.2020) | N = 283 | N = 280 |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Median [Min; Max] | 6,2 ^a [k. A.] | 4,1 ^a [k. A.] |
| Mittelwert (SD) | k. A. | k. A. |
| Beobachtungsdauer [Monate] | k. A. | k. A. |
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| KEYNOTE 024 (Datenschnitt 06.05.2016) | N = 154 | N = 150 |
| Behandlungsdauer [Monate] | | |
| Median [Min; Max] | 7,0 [0,0; 18,7] | 3,5 [0,0; 16,8] |
| Mittelwert (SD) | 6,8 (4,8) | 4,0 (3,5) |
| Beobachtungsdauer [Monate] | k. A. | k. A. |
| KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) | N = 299 | N = 300 |
| Behandlungsdauer [Monate] | k. A. | k. A. |
| Beobachtungsdauer [Monate] | k. A. | k. A. |
| a. eigene Berechnung k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung | | |

Für die Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 liegen ausschließlich Angaben zur Behandlungsdauer vor. Diese war im Median zwischen den Studien vergleichbar und jeweils im Interventionsarm etwa 1,5- bis 2-mal so lang wie im Vergleichsarm. Für die Nebenwirkungen lässt sich die Beobachtungsdauer der Studien R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UEs geplant 90 Tage (R2810-ONC-1624) bzw. 30 Tage (KEYNOTE 024) und SUEs 90 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben wurden. Für die Studie KEYNOTE 042 liegen weder Angaben zur Behandlungsdauer noch zur Beobachtungsdauer vor. Die Ähnlichkeit der Studien bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungsdauer kann wegen der fehlenden Angaben nicht eingeschätzt werden.

Folgetherapien

Tabelle 12 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, indirekter Vergleich: Cemiplimab vs. Pembrolizumab

| Studie Wirkstoff | Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) | |
|---|--|---|
| | Cemiplimab bzw. Pembrolizumab | Platinbasierte Kombinations- chemotherapie |
| Cemiplimab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| R2810-ONC-1624 (Datenschnitt 01.03.2020) | N = 283 | N = 280 |
| Gesamt | 60 (21,2) | 113 (40,4) |
| Operation | 0 (0) | 1 (0,4) |
| systemische Therapie | 60 (21,2) | 112 (40,0) |
| Wechsel zu Cemiplimab | n. z. | 107 (38,2) |
| Cemiplimab + Chemotherapie als Extensionstherapie | 46 (16,3) | 0 (0) |
| Carboplatin | 9 (3,2) | 7 (2,5) |
| Paclitaxel | 6 (2,1) | 4 (1,4) |
| Cisplatin | 5 (1,8) | 1 (0,4) |
| Pemetrexed | 4 (1,4) | 0 (0) |
| Docetaxel | 2 (0,7) | 0 (0) |
| Gemcitabin | 2 (0,7) | 2 (0,7) |
| Vinorelbin | 2 (0,7) | 1 (0,4) |
| Afatinib | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Bevacizumab | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Etoposid | 1 (0,4) | 3 (1,1) |
| Nintedanib esilat | 1 (0,4) | 0 (0) |
| Pembrolizumab | 0 (0) | 2 (0,7) |
| Pembrolizumab vs. platinbasierte Kombinationschemotherapie | | |
| KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09.05.2016) | N = 154 | N = 151 |
| Gesamt | 35 (22,7) | 91 (60,3) ^a |
| Wechsel zu Pembrolizumab | n. z. | 66 (43,7) |
| KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26.02.2018) | N = 299 | N = 300 |
| Gesamt | k. A. ^b | k. A. ^b |
| Wechsel zu Pembrolizumab | n. z. | k. A. ^b |
| a. eigene Berechnung | | |
| b. k. A. für die relevante Teilpopulation; in der gesamten Studienpopulation lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % (N = 240) und im Vergleichsarm bei 44,0 % (N = 280). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt. | | |
| n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. z.: nicht zutreffend; RCT: randomisierte kontrollierte Studie | | |

In der Studie R2810-ONC-1624 erhielten 60 (21,2 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 113 (40,4 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie. Im Interventionsarm wurden 46 (16,3 %) Patientinnen und Patienten mit Cemiplimab in Kombination mit 4 Zyklen einer histologiespezifischen Chemotherapie behandelt. Im Vergleichsarm wechselten 107 (38,2 %) Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Cemiplimab. Allerdings ist Cemiplimab für eine Behandlung nach vorheriger Chemotherapie nicht zugelassen.

In der Studie KEYNOTE 024 erhielten zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 35 (22,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Folgetherapie und im Vergleichsarm 91 (60,3 %). Von diesen sind im Vergleichsarm 66 (43,7 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Für die Studie KEYNOTE 042 liegen keine Angaben zu konkreten Folgetherapien der relevanten Teilpopulation vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 26.02.2018 lag in der gesamten Studienpopulation der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer antineoplastischen Folgetherapie im Interventionsarm bei 37,7 % (N = 240) und im Vergleichsarm bei 44,0 % (N = 280). Im Vergleichsarm waren davon 28 (4,4 %) Patientinnen und Patienten zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab gewechselt.

Aufgrund der unvollständigen Angaben kann die Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Folgetherapien nicht ausreichend eingeschätzt werden.

2.3.3 Verwertbarkeit des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs

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, [34]) 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. Die vom pU vorgelegten separaten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.3.1). Erforderlich ist zunächst eine metaanalytische Zusammenfassung der

Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 und daran anschließend der indirekte Vergleich mit der Studie R2810-ONC-1624.

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 [37]. Dies würde zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben führen. Es ist unklar, welche Daten in die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben eingehen. In Modul 4 B gibt der pU im Abschnitt zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene an, dass die Ergebnisse zum relevanten Datenschnitt ausschließlich die Daten aus den beiden Studienarmen vor Therapiewechsel berücksichtigen. Bei der Operationalisierung des Endpunkts liegen jedoch keine Angaben zu Zensierungen der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm vor, die als Folgetherapie Cemiplimab erhielten. Selbst wenn diese Patientinnen und Patienten bei der Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben zensiert wurden, wäre wegen des hohen Anteils an informativen Zensierungen das Verzerrungspotenzial hoch. 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. Da die relevante Teilpopulation weniger als 80 % der gesamten Studienpopulation ausmacht, wären Analysen des indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der relevanten Teilpopulation erforderlich. Zudem erfüllen die Angaben des pU zu den häufigen UEs für die Safety-Population nicht die Anforderungen der Dossievorlagen. Beispielsweise stellt der pU schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Inzidenz von ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm dar, Ergebnisse zu häufigen SUEs fehlen. Gemäß Dossievorlage sind jedoch auch für schwere UEs und SUEs alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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 $\geq 50\%$ 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 13 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 13: 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 $\geq 50\%$ 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 | Zusatznutzen nicht belegt |
| 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 | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis des indirekten Vergleichs mit den Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 für Pembrolizumab sowie dem indirekten Vergleich der von ihm ausgewerteten Teilpopulationen mit nicht plattenepithelialer Histologie der Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das NSCLC nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cemiplimab [37]. Demnach ist Cemiplimab angezeigt als Monotherapie für die 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

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

Der pU operationalisiert die Patientengruppe mit einem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC als Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB oder höher gemäß der Stadieneinteilung nach der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC), 8. Auflage [45].

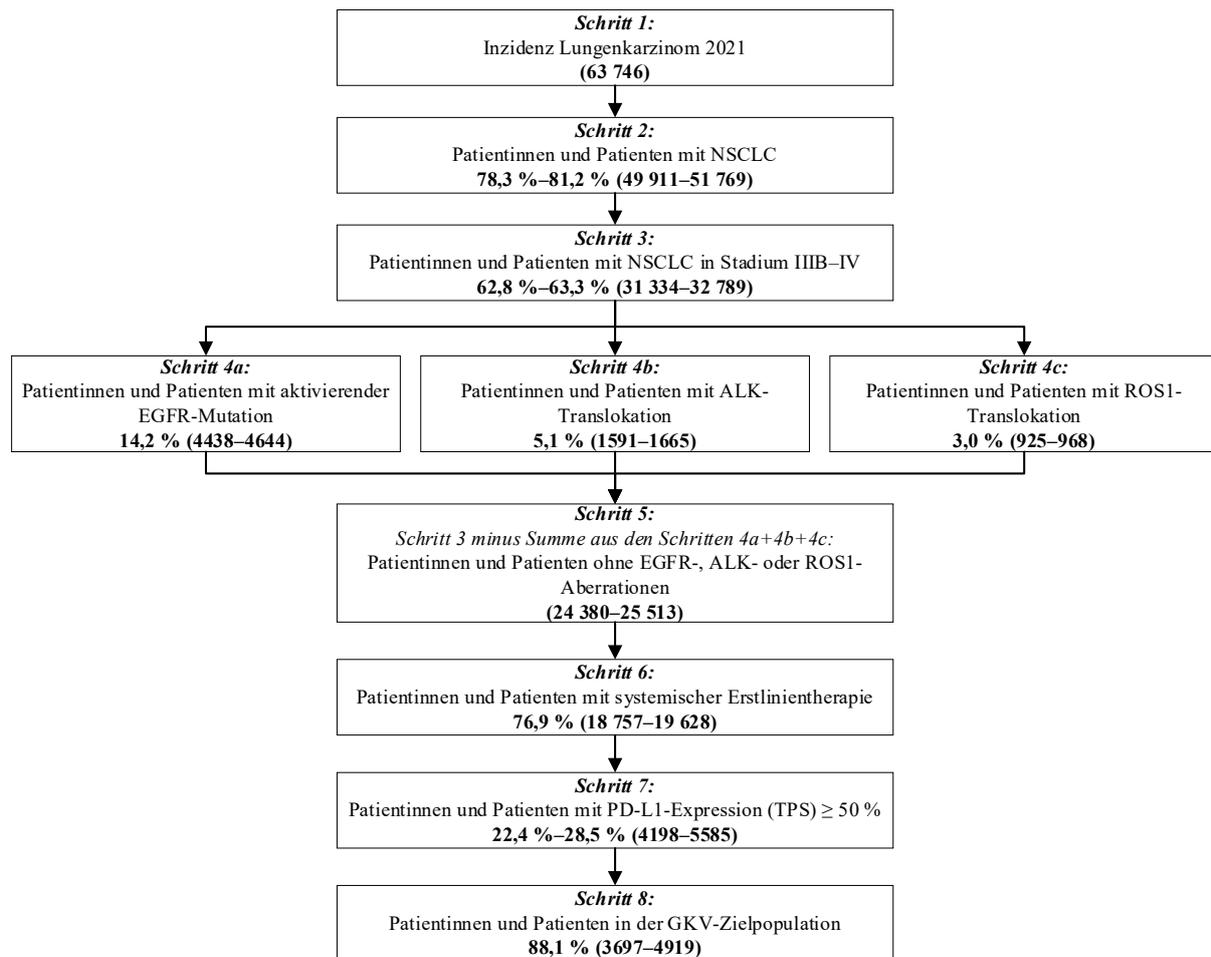
In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patientinnen und Patienten weder eine Indikation zu einer definitiven Radiochemotherapie noch zu einer definitiven Lokaltherapie besteht.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge besteht insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen. Als Ziele der Behandlung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium benennt der pU die Reduktion tumorbedingter Symptome und eine Verlängerung der Überlebenszeit.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Abbildung 2 zusammenfassend dargestellt und im Anschluss näher erläutert.



ALK: anaplastische Lymphomkinase; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; ROS1: C-ros Oncogene 1; TPS: Tumor Proportion Score
Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Abbildung 2: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: Neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom im Jahr 2021

Als Ausgangsbasis seiner Berechnung schätzt der pU die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2021. Hierzu zieht er auf Basis des Berichts „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ des Robert Koch-Instituts (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) [46] die Inzidenz des Lungenkarzinoms für das Jahr 2016 klassifiziert mit den Diagnosecodes C33 bis C34 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) heran. Zudem entnimmt er demselben Bericht die prognostizierte Anzahl der Neuerkrankungen am Lungenkarzinom für das Jahr 2020. Auf Basis dieser Angaben ermittelt der pU eine jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz des Lungenkarzinoms in Höhe von 4,79 % für Frauen und 0,35 % für Männer, die er auf die vom RKI prognostizierte Inzidenz des Jahres 2020 anwendet.

Auf diese Weise schätzt er für das Jahr 2021 eine Anzahl von 63 746 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 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 78,3 % bis 81,2 % an. Die Untergrenze basiert dabei auf einer Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) [47] mit Daten zu ca. 296 700 Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom aus den Jahren 2000 bis 2016 (inklusive Patientinnen und Patienten ohne Angaben zur Tumorphistologie). Für die Obergrenze verweist der pU auf Angaben des Tumorregisters München (TRM) [48,49] zu ca. 26 800 ausgewerteten Fällen mit Lungenkarzinom der Diagnosejahre 1998 bis 2019. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 berechnet der pU eine Anzahl von 49 911 bis 51 769 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 62,8 % bis 63,3 % an.

Aus den Angaben der ADT [47] berechnet der pU Anteilswerte von 23 % in Stadium III und 54,3 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 238 500 Fälle mit Lungenkarzinom und bekanntem Stadium. Der Publikation des TRM [49] entnimmt der pU Anteilswerte von 12,1 % für Stadium III und 58,9 % in Stadium IV jeweils bezogen auf ca. 16 500 Fälle mit NSCLC und bekanntem Stadium.

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. [45] zur Überarbeitung der Klassifikation des NSCLC gemäß UICC heran. Von ca. 12 350 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 62,8 % ($= 23 \% * 36,6 \% + 54,3 \%$) bis 63,3 % ($= 12,1 \% * 36,6 \% + 58,9 \%$).

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 2 berechnet der pU somit eine Anzahl von 31 334 bis 32 789 Patientinnen und Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB bis IV.

Schritt 4a: Patientinnen und Patienten mit aktivierender 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 [50] heran. 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, schätzt der pU einen Anteil von 14,2 % mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 4438 bis 4644 Patientinnen und Patienten mit aktivierender EGFR-Mutation.

Schritt 4b: Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation

Anhand der Auswertung des CRISP-Registers [50] schätzt der pU für ALK-Translokationen einen Anteil von 5,1 % bezogen auf 2344 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ALK-Translokationen verfügbar ist. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 1591 bis 1665 Patientinnen und Patienten mit ALK-Translokation.

Schritt 4c: Patientinnen und Patienten mit ROS1-Translokation

Anhand der Auswertung des CRISP-Registers [50] schätzt der pU für ROS1-Translokationen einen Anteil von 3,0 % bezogen auf 2066 Patientinnen und Patienten, für die ein Testergebnis auf das Vorliegen von ROS1-Translokationen verfügbar ist. Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 3 berechnet der pU eine Anzahl von 925 bis 968 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 von den in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ab. Es ergibt sich somit dem pU zufolge eine Anzahl von 24 380 bis 25 513 Patientinnen und Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

Für diejenigen Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten, setzt der pU einen Anteilswert von 76,9 % an. Der Anteilswert basiert auf der deutschen Kohorte der 2009 und 2010 durchgeführten EPICLIN-Lung-Studie (ca. 210 Patientinnen und Patienten im Stadium IV) [51]. Auf diese Weise berechnet der pU eine Anzahl von 18 757 bis 19 628 Patientinnen und Patienten aus Schritt 5, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % setzt der pU eine Spanne in Höhe von 22,4 % bis 28,5 % an. Für die Untergrenze 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 [52]. Von 2368 Patientinnen und Patienten aus 18 Ländern, deren Tumorproben zwischen September 2016 und August 2017 untersucht wurden, wiesen 22,4 % eine PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 % auf. Für die Obergrenze verweist der pU erneut auf die Auswertung des CRISP-

Registers [50] zu insgesamt 2351 Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis auf PD-L1-Expression.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 6 ermittelt der pU eine Anzahl von 4198 bis 5585 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS) ≥ 50 %.

Schritt 8: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Insgesamt ergibt sich laut pU unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen in Höhe von 88,1 % [53,54] eine Anzahl von 3697 bis 4919 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

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, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, vernachlässigt werden. Dieser Aspekt wird nachfolgend näher erläutert.

Bei seiner Herleitung berücksichtigt der pU für die Erstlinientherapie 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 2: Patientinnen und Patienten mit NSCLC

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU für die Berechnung des Anteils mit NSCLC auch Patientinnen und Patienten in die Grundgesamtheit einschließt, für die gemäß ADT keine Angaben zur Histologie verfügbar sind [47]. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung des Anteilswertes, da somit die Patientinnen und Patienten ohne Angaben zur Histologie komplett der Gruppe der kleinzelligen Karzinome zugeordnet werden. Zudem ist eine aktuellere Auswertung der ADT verfügbar, die auch Angaben zu Patientinnen und Patienten der Diagnosejahre 2017 und 2018 enthält [55]. Dieser Auswertung lässt sich für den Anteil des NSCLC an allen Lungenkarzinomen ein Anteilswert in Höhe von 82,6 % entnehmen, der somit geringfügig oberhalb der vom pU angesetzten Spanne (78,3 % bis 81,2 %) liegt.

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 (SCLC) häufiger in einem späteren Stadium diagnostiziert wird als das NSCLC [48,49].

Zudem weist der pU selbst darauf hin, dass er die Patientinnen und Patienten nicht auf diejenigen eingrenzt, die – wie in der Fachinformation von Cemiplimab beschrieben [37] – keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Dieses Vorgehen führt daher tendenziell zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Therapie mit Cemiplimab infrage kommt. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass dieser Aspekt die Unterschätzung durch die Vernachlässigung der Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium progredieren, aufwiegt.

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 [50]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis liegt bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Tumorphistologie deutlich höher als bei den Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Tumorphistologie. 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 6: Patientinnen und Patienten mit systemischer Erstlinientherapie

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.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression (TPS) \geq 50 %

Es ist zu beachten, dass die Anteilswerte in den zugrunde liegenden Quellen [50,52] unter Einbezug von Patientinnen und Patienten mit EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen berechnet wurden. Die Übertragbarkeit dieser Anteilswerte auf Patientinnen und Patienten ohne diese Aberrationen ist daher mit Unsicherheit versehen.

Der Publikation zur Auswertung des CRISP-Registers [50] ist zudem zu entnehmen, dass bei ca. 5,6 % der Patientinnen und Patienten mit vorliegendem Testergebnis eine positive PD-L1-

Expression, aber kein TPS dokumentiert wurde. Ein Teil dieser Patientinnen und Patienten könnte daher auch einen TPS $\geq 50\%$ aufweisen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Anhand des in Schritt 1 beschriebenen Vorgehens prognostiziert der pU die Anzahl der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs bis zum Jahr 2026. Auf diese Weise schätzt der pU eine Anzahl von 34 311 Frauen und 37 223 Männern, die im Jahr 2026 neu am Lungenkarzinom erkranken.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 14 in Verbindung mit Tabelle 15.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Pembrolizumab ist im Rahmen der Zielpopulation nur für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC zugelassen [43]. Die Bewertung der Angaben erfolgt daher auf Basis der Empfehlungen für diese Patientengruppe.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für Cemiplimab geht der pU von einer Gabe alle 3 Wochen aus. Für Pembrolizumab macht der pU Angaben für eine Gabe alle 3 Wochen und für eine Gabe alle 6 Wochen. Dies entspricht den jeweiligen Fachinformationen [37,43]. Dabei ist Folgendes zu beachten: Der pU rundet die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab (für die Gabe alle 3 Wochen) bzw. auf (für eine Gabe alle 6 Wochen bei Pembrolizumab) und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungen pro Jahr. Die weitere Bewertung bezieht sich auf dieses Vorgehen. Es ist darauf hinzuweisen, dass sich bei der Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr eine entsprechend abweichende Anzahl der Behandlungen pro Jahr ergibt.

Da in den Fachinformationen [37,43] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen für Cemiplimab und Pembrolizumab den Fachinformationen [37,43].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cemiplimab und Pembrolizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt für Cemiplimab und Pembrolizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe an. Die angegebenen Kosten pro Gabe sind plausibel.

Für Cemiplimab und Pembrolizumab setzt der pU für jeden Behandlungszyklus Kosten für die Verabreichung der Infusion an. Dies ist nachvollziehbar. Zudem veranschlagt er 1-malig vor dem Beginn der Behandlung Kosten für ein immunhistochemisches Nachweisverfahren der PD-L1-Expression. Diese Kosten sind jedoch bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht zu berücksichtigen, da sich hieraus kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Wirkstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Cemiplimab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 74 313,00 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Kosten für den Nachweis der PD-L1-Expression, die nicht zu veranschlagen sind.

Für Pembrolizumab ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 98 787,22 € (bei einer Gabe alle 3 Wochen) bis 103 889,86 € (bei einer Gabe alle 6 Wochen). Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Kosten für den Nachweis der PD-L1-Expression, die nicht zu veranschlagen sind.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Entwicklung der Versorgungsanteile von Cemiplimab nur schwer vorherzusagen sei. Er beschreibt Kontraindikationen, Therapieabbrüche, sowie Patienten- und Arztpräferenzen als mögliche Einflussfaktoren. Der pU stellt dar, dass die Anwendung von

Cemiplimab ambulant durchgeführt werden könne, nimmt aber mangels geeigneter Daten keine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Bereich vor.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 14: 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 $\geq 50\%$ 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 | Zusatznutzen nicht belegt |
| 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 | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 15: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|--|---|--|---|
| Cemiplimab | Erstlinientherapie 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 Kandidatinnen und Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC | 3697–4919 | Unter Berücksichtigung einer differenzierteren Betrachtung der Patientinnen und Patienten aus den Vorjahren sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da 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, vernachlässigt werden. |
| a. Angabe des pU 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; TPS: Tumor Proportion Score | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 16: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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 |
|--|---|--------------------------------------|---|--|---|--|
| Cemiplimab | Erstlinientherapie 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 | 72 939,86 | 166,14 | 1207,00 | 74 313,00 | Für Cemiplimab und Pembrolizumab (alle 3 Wochen bzw. alle 6 Wochen) sind die Arzneimittelkosten und die Kosten gemäß Hilfstaxe plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten jeweils Kosten für den Nachweis der PD-L1-Expression, die nicht zu veranschlagen sind. |
| Pembrolizumab (alle 3 Wochen) ^b | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidatinnen und Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder ▪ Patientinnen und Patienten mit metastasiertem NSCLC | 97 414,08 | 166,14 | 1207,00 | 98 787,22 | |
| Pembrolizumab (alle 6 Wochen) ^b | | 103 144,32 | 106,54 | 639,00 | 103 889,86 | |

a. Angaben des pU. Der pU geht bei seinen Berechnungen von einer gerundeten Anzahl an Zyklen aus.

b. im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem NSCLC zugelassen [43]

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; TPS: Tumor Proportion Score

4.5 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.

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Gazyvaro® soll unter engmaschiger Überwachung eines erfahrenen Arztes und unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dosierung

Die Behandlungsdauer beträgt sechs Behandlungszyklen über jeweils 28 Tage. Die empfohlene Dosierung ist Tabelle 1-12 zu entnehmen.

Tabelle 1-12: Dosierung und Infusionsgeschwindigkeit von Gazyvaro

| Zyklus | Tag der Behandlung | Dosierung von Gazyvaro® | Infusionsgeschwindigkeit |
|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| 1 | Tag 1 | 100 mg | 25 mg/Std. über 4 Stunden. Infusionsgeschwindigkeit nicht erhöhen |
| | Tag 2 (oder Tag 1 fortgesetzt) | 900 mg | 50 mg/Std. Die Infusionsgeschwindigkeit kann in Schritten von 50 mg/Std. alle 30 Minuten bis auf eine Höchstgeschwindigkeit von 400 mg/Std. erhöht werden. |
| | Tag 8 | 1.000 mg | Infusionen können mit einer Geschwindigkeit von 100 mg/Std. begonnen und in Schritten von 100 mg/Std. alle 30 Minuten auf maximal 400 mg/Std. erhöht werden. |
| | Tag 15 | 1.000 mg | |
| 2 | Tag 1 | 1.000 mg | |

Um das Risiko für IRR zu reduzieren, muss allen Patienten vor jeder Infusion von Gazyvaro® Prämedikation verabreicht werden: Kortikosteroid intravenös, Analgetikum/Antipyretikum oral, Antihistaminikum. Ebenfalls sollte das vorübergehende Absetzen einer antihypertensiven Medikation 12 Stunden vor, während sowie 1 Stunde nach jeder Infusion von Gazyvaro® in Erwägung gezogen werden. Die Behandlung von IRR kann eine vorübergehende Unterbrechung, eine Reduzierung der Infusionsgeschwindigkeit oder einen Abbruch der Behandlung mit Gazyvaro® erfordern. Um das Risiko eines TLS zu

vermindern, wird für Patienten mit hoher zirkulierender Lymphozytenzahl ($> 25 \times 10^9 /l$) 12 – 24 Stunden vor Behandlungsbeginn eine Prophylaxe mit einer adäquaten Hydratation sowie die Gabe von Urikostatika (z.B. Allopurinol) empfohlen. Versäumte Dosen sollten schnellstmöglich verabreicht werden und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis gewartet werden. Das geplante Behandlungsintervall für Gazyvaro[®] sollte zwischen den einzelnen Dosierungen beibehalten werden. Eine Dosisreduktion von Gazyvaro[®] wird nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Gazyvaro[®] ist für die intravenöse Anwendung bestimmt. Es sollte mittels separaten Zugangs als intravenöse Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Die Infusionen von Gazyvaro[®] sollten nicht als intravenöse Injektion oder Bolus appliziert werden.

Information zur Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und in den 18 Monaten nach der Behandlung mit Gazyvaro[®] eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung sollte Gazyvaro[®] während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko. Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft, kann bei Neugeborenen mit einer B-Zell-Depletion gerechnet werden. Neugeborene sollten hinsichtlich einer B-Zell-Depletion überwacht und die Impfung von Säuglingen mit Lebendimpfstoffen bis zur Normalisierung der B-Zell-Werte verschoben werden. Während der Therapie mit Gazyvaro[®] und in den 18 Monaten nach der letzten Dosis von Gazyvaro[®] sollten Frauen nicht stillen. Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management Plan.“

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
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.
4. Regeneron Pharmaceuticals. A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) versus Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD L1 + Non-Small Cell Lung Cancer; study R2810-ONC-1624; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
5. Regeneron Pharmaceuticals. Study of REGN 2810 Compared to Platinum-Based Chemotherapies in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) [online]. 2020 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088540>.
6. Regeneron Pharmaceuticals. A GLOBAL, RANDOMIZED, PHASE 3, OPEN-LABEL STUDY OF REGN2810 (ANTI-PD 1 ANTIBODY) VERSUS PLATINUM BASED CHEMOTHERAPY IN FIRST LINE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED OR METASTATIC PD L1 + NON-SMALL CELL LUNG CANCER [online]. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31.
7. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021; 397(10274): 592-604. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2).
8. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT02142738. 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]. 2019. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02142738?term=NCT02142738&draw=2&rank=1>.
9. Merck Sharp & Dohme Corp. EU-CTR: 2014-000323-25. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer [online]. 2014. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000323-25/DE>.

10. Reck M, Rodríguez-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>.
11. Reck M, Rodríguez-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>.
12. Brahmer JR, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. LBA51 KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) \geq 50%. *Ann Oncol* 2020; 31: S1181-S1182. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2284> M4 - Citavi.
13. Brahmer JR, Rodríguez-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. *The Lancet Oncology* 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) M4 - Citavi.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-06 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom): Addendum zum Auftrag A17-06; Auftrag A17-28 [online]. 2017 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/278/#nutzenbewertung>.
16. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4A. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1803/2017-02-09_Modul4A_Pembrolizumab.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. 2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf.
18. 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 \geq 50. *J Clin Oncol* 2021; 39(21): 2339-2349. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00174>.

19. 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* 2020; 111(12): 4480-4489. <https://dx.doi.org/10.1111/cas.14647>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-30 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (nicht plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Addendum zum Auftrag A19-30; Auftrag A19-61 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/#nutzenbewertung>.
22. MSD Sharp & Dohme GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 4B. Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf.
23. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT02220894. 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]. 2020. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02220894?term=NCT02220894&draw=2&rank=1>.
24. Merck Sharp & Dohme Corp. EU-CTR: 2014-001473-14. 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]. 2014. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001473-14/SE>.
25. 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).
26. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al. Final analysis of the phase III KEYNOTE-042 study: Pembrolizumab (Pembro) versus platinum-based chemotherapy (Chemo) as first-line therapy for patients (Pts) with PD-L1-positive locally advanced/metastatic NSCLC. *Ann Oncol* 2019; 30: i38. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz063> M4 - Citavi.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-31 [online]. 2019 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/#nutzenbewertung>.
28. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nichtplattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6021/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-447_TrG.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pembrolizumab (plattenepitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie): Addendum zum Auftrag A19-31; Auftrag A19-62 [online]. 2019 [Zugriff: 25.09.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-62_Pembrolizumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-31_V1-0.pdf.
30. MSD Sharp & Dohme GmbH. Pembrolizumab (KEYTRUDA®); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4C; Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) [online]. 2019 [Zugriff: 16.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3028/2019-03-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf.
31. 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 Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, plattenepithelial, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. 2019 [Zugriff: 05.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6011/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-448_nAWG_TrG.pdf.
32. Merck Sharp & Dohme Corp. Clinicaltrials.gov: NCT03850444. 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]. 2021. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850444?term=NCT03850444&draw=2&rank=1>.
33. 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>.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2021 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-653/AM-RL-VI-Off-label-2021-04-10.pdf>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Nicht-Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie) [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/452/>.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-) Paclitaxel) [online]. 2019 [Zugriff: 04.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/453/>.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation LIBTAYO® 350 mg [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
38. ribosepharm. Gemcitabin Hikma 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. ribosepharm. Cisplatin-Lösung Ribosepharm [online]. 2018 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Lilly. ALIMTA [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. medac. Carbomedac 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
42. ribosepharm. Paclitaxel Ribosepharm [online]. 2019 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Msd Sharp Dohme GmbH. Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
44. Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S-3 Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL [online]. 2018. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf.
45. 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>.

46. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
47. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland [online]. 2018. URL: https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMTgvTHVuZ2VfUUtRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm.
48. Tumorregister München. ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival [online]. 2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf.
49. Tumorregister München. ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival [online]. 2021. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf.
50. 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 (Amsterdam, Netherlands) 2021; 152: 174-184. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.10.012>.
51. 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. Current medical research and opinion 2014; 30(3): 447-461. <https://dx.doi.org/10.1185/03007995.2013.860372>.
52. 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 (Amsterdam, Netherlands) 2019; 134: 174-179. <https://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.06.012>.
53. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2020 [online]. 2021. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf.
54. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand [online]. 2021. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>.

55. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren. 8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom [online]. 2020 [Zugriff: 29.07.2021]. URL: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf.

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: <http://apps.who.int/trialsearch>
- 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 OR MK3475) AND (lung cancer 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: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| pembrolizumab AND lung OR MK-3475 AND lung OR MK3475 AND lung OR MK 3475 AND lung OR pembrolizumab AND NSCLC OR MK-3475 AND NSCLC OR MK3475 AND NSCLC OR MK 3475 AND NSCLC |

Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

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 Nr. 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“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. 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 | nein | nein | nein | nein | ja | nein | nein |

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war 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.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) 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?