

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studienpool und Studiendesign

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

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

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

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

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

In die Studie EMPOWER-Lung 3 wurden 466 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab + platinbasierter Chemotherapie (N = 312) oder Placebo + platinbasierter Chemotherapie (N = 154) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie waren Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Dabei kam eine Therapie mit Pemetrexed ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage.

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

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

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

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

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042

KEYNOTE 024

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

In die Studie KEYNOTE 024 wurden insgesamt 305 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Chemotherapie (N = 151) zugeteilt. Die Behandlungsoptionen waren dabei folgende: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.

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

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

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

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

KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine abgeschlossene, offene RCT. In der Studie wurde Pembrolizumab mit einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed verglichen. In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 6 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen. Die Kombination mit Pemetrexed kam nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage.

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

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

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

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

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

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studienpopulationen

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

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

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

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

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

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

Studiendesign und Studienpool

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

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

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

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

Vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche

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

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

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

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

Studie mit Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie: EMPOWER-Lung 3

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

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

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

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

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie: KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Studie KEYNOTE 189

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

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

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

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

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

Studie KEYNOTE 407

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

vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 12 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.

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

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

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

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

Vom pU vorgelegte Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

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

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

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

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studienpopulation

Grundsätzlich weisen die 3 Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 ein ähnliches Studiendesign auf. Allerdings ist davon auszugehen, dass die Studienpopulationen nicht ähnlich genug für einen indirekten Vergleich sind. Dies liegt darin begründet, dass die Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten beinhalten, die nicht von der Fragestellung umfasst sind. Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie sind Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von 1 bis 49 % für die vorliegende Fragestellung relevant. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 %, welche somit nicht Teil der Fragestellung sind, beläuft sich jedoch in der Studie KEYNOTE 189 auf 49 % vs. 52 % und in der Studie KEYNOTE 407 auf 45 % vs. 50 % im Interventions- vs. Vergleichsarm. Das Vorgehen des pU, die Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von < 1 % in die Ähnlichkeitsprüfung einzubeziehen ist nicht sachgerecht.

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

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten indirekten Vergleiche

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.