



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Cemiplimab (D-935)

Vom 19. Oktober 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 47 |
| 4. | Verfahrensablauf | 48 |
| 5. | Beschluss | 50 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 75 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 94 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 94 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 94 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 94 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 94 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 95 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 96 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 102 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 103 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 103 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 105 |
| 5.1 | Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH..... | 105 |
| 5.2 | Stellungnahme der Seagen Germany GmbH | 160 |
| 5.3 | Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH..... | 163 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 5.4 | Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 168 |
| 5.5 | Stellungnahme der Eisai GmbH | 175 |
| 5.6 | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 188 |
| 5.7 | Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)..... | 192 |
| D. | Anlagen | 257 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 257 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 269 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab (D-935) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab (D-935) nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (D-935) (Libtayo) gemäß Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.10.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie:

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Onkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (POA) aus anderen Verfahren vor.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.

Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-

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

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

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

Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-platteneithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem platteneithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-platteneithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und

Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab (D-935) wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.

Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

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

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

vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.

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

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

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

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

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

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

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

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

Beschreibung der Studie KEYNOTE 024

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

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

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

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

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

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

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

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

Beschreibung der Studie KEYNOTE 042

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

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

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

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

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt

K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht 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.

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

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

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

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

Zu den indirekten Vergleichen

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

Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt. In den Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich. Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, schränkt der pharmazeutische Unternehmer diese unterschiedlichen Chemotherapieregime daher auf einzelne Therapieoptionen ein:

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

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

Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wiederum nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüffärztin oder der Prüffarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie

geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 407 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein.

Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

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

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

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

Beschreibung der Studie KEYNOTE 189

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

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

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

Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

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

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

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

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

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

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

Beschreibung der Studie KEYNOTE 407

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu den indirekten Vergleichen

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

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

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

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

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

Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten

ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von

Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

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

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

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

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

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

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

Patientengruppe a)

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

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

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

Patientengruppe b)

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

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

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

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

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

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

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

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

Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:

1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %³ (4 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).
2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV⁴. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV⁵. Der Anteil der Patientinnen und

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

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

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

5 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL:

https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc34n_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

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

3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %²⁷ der Fälle durchgeführt (24 076 bis 34 964 Patientinnen und Patienten).
4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %^{7,8}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %³². Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %⁹. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %¹⁰. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %³². Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (20 464 bis 26 188 Patientinnen und Patienten).
5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression \geq 50 % der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %³² (5 300 bis 7 568 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression \geq 1 % bis $<$ 50 % der Tumorzellen 26,9 %³⁰ (5 505 bis 7 045 Patientinnen und Patienten).
6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 18 070 bis 23 124 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression \geq 50 %: 4 680 bis 6 683 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression \geq 1 % bis $<$ 50 %: 4 861 bis 6 220 Patientinnen und Patienten).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab (D-935)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

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

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

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

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Für die Anwendung von Carboplatin als Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC legt die Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6.0 mg/ml x min (Area Under the Curve) fest. In Kombination mit nab-Paclitaxel wird in der Fachinformation ebenfalls auf eine Dosierung von AUC 6.0 mg/ml x min abgestellt.

Cisplatin wird je nach Kombinationspartner unterschiedlich dosiert. Den Fachinformationen der Kombinationspartner entsprechend beträgt die Einzeldosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF und in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF.

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

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

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Behandlungsdauer:

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

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie¹¹</i> | | | | |
| Cemiplimab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 26,1 | 1 | 26,1 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 1 | 13,0 |
| Cemiplimab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i> | | | | |
| Nivolumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Ipilimumab | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)</i> | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Bevacizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 20,1 - 22,1 | 1 | 20,1 - 22,1 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 7 - 9 | 1 | 7,0 - 9,0 |
| Bevacizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)</i> | | | | |
| <i>Induktion</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 3 | 12,0 - 18,0 |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 20,1 - 22,1 | 1 | 20,1 - 22,1 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| | oder | | | |

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

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|---|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie¹¹</i> | | | | |
| Cemiplimab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patient/ bzw. Patient/ Jahr |
|---|------------------------|--|-------------------------------------|--|
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <i>Atezolizumab-Monotherapie</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 26,1 | 1 | 26,1 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 13,0 | 1 | 13,0 |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i> | | | | |
| Nivolumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Ipilimumab | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 2 | 1 | 2,0 |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i> | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Bevacizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 20,1 - 22,1 | 1 | 20,1 - 22,1 |
| | Oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 7 - 9 | 1 | 7,0 - 9,0 |

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Bevacizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i> | | | | |
| <i>Induktion</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 1 | 4,0 - 6,0 |
| nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 4 - 6 | 3 | 12,0 - 18,0 |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | |
| Atezolizumab | 1 x pro 14-Tage-Zyklus | 20,1 - 22,1 | 1 | 20,1 - 22,1 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 11,4 - 13,4 | 1 | 11,4 - 13,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 28-Tage-Zyklus | 7 - 9 | 1 | 7,0 - 9,0 |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepithelialem NSCLC)</i> | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| Carboplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Paclitaxel | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| nab-Paclitaxel | 3 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 3 | 52,2 |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)</i> | | | | |
| Pembrolizumab | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| | oder | | | |
| | 1 x pro 42-Tage-Zyklus | 8,7 | 1 | 8,7 |
| Pemetrexed | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |
| Cisplatin | 1 x pro 21-Tage-Zyklus | 17,4 | 1 | 17,4 |

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

Verbrauch:

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

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)¹³.

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

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------------|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie¹¹</i> | | | | | |
| Cemiplimab | 350 mg | 350 mg | 1 x 350 mg | 17,4 | 17,4 x 350 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| | 80 mg/m ² = 152 mg | 152 mg | 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 17,4 | 34,8 x 500 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 26,1 | 26,1 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 17,4 | 17,4 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 13,0 | 26 x 840 mg |
| Cemiplimab | 350 mg | 350 mg | 1 x 350 mg | 17,4 | 17,4 x 350 mg |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| | 400 mg | 400 mg | 4 x 100 mg | 8,7 | 34,8 x 100 mg |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i> | | | | | |
| Nivolumab | 360 mg | 360 mg | 3 x 120 mg | 17,4 | 52,2 x 120 mg |
| Ipilimumab | 1 mg/kg = 77 mg | 77 mg | 2 x 50 mg | 8,7 | 17,4 x 50 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 2,0 | 2 x 50 mg + 2 x 100 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------------|--|---|--|--|
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 450 mg + 1 x 600 mg | 2,0 | 2 x 450 mg + 2 x 600 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 2,0 | 4 x 500 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 2,0 | 4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 840 mg oder 6,0 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 1200 mg oder 6,0 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| Bevacizumab | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 8,0 x 840 mg oder 12,0 x 840 mg |
| | 7,5 mg/kg = 577,5 mg | 577,5 mg | 1 x 400 mg + 2 x 100 mg – 1 x 400 mg + 2 x 100 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| Paclitaxel | 15 mg/kg = 1155 mg | 1155 mg | 3 x 400 mg | 4,0 – 6,0 | 12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg |
| | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 1 x 150 mg + 2 x 100 mg – 1 x 150 mg + 2 x 100 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg – 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | | |

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---|-------------------------------------|--|---|--|--|
| | | | | 18 | 36 x 100 mg |
| <i>Erhaltung¹²</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 20,1 – 22,1 | 22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 11,4 – 13,4 | 13,4 x 1200 mg – 11,4 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 7 – 9 | 18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| | 400 mg | 400 mg | 4 x 100 mg | 8,7 | 34,8 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 450 mg + 1 x 600 mg | 17,4 | 17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg |
| nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 52,2 | 104,4 x 100 mg |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | 200 mg | 200 mg | 2 x 100 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| | 400 mg | 400 mg | 4 x 100 mg | 8,7 | 34,8 x 100 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 17,4 | 34,8 x 500 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 450 mg + 1 x 600 mg | 17,4 | 17,4 x 450 mg + 17,4 x 600 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |

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

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------------|--|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie¹¹</i> | | | | | |
| Cemiplimab | 350 mg | 350 mg | 1 x 350 mg | 17,4 | 17,4 x 350 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 17,4 | 17,4 x 600 mg + 17,4 x 450 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| | 80 mg/m ² = 152 mg | 152 mg | 1 x 10 mg + 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 17,4 | 17,4 x 10 mg + 17,4 x 50 mg + 17,4 x 100 mg |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 17,4 | 34,8 x 100 mg + 17,4 x 150 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 17,4 | 34,8 x 500 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Monotherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 26,1 | 26,1 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 17,4 | 17,4 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 13,0 | 26 x 840 mg |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i> | | | | | |
| Nivolumab | 360 mg | 360 mg | 3 x 120 mg | 17,4 | 52,2 x 120 mg |
| Ipilimumab | 1 mg/kg = 77 mg | 77 mg | 2 x 50 mg | 8,7 | 17,4 x 50 mg |
| Cisplatin | 75 mg/m ² = 142,5 mg | 142,5 mg | 1 x 50 mg + 1 x 100 mg | 2,0 | 2 x 50 mg + 2 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 450 mg + 1 x 600 mg | 2,0 | 2 x 450 mg + 2 x 600 mg |
| Pemetrexed | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 2 x 500 mg | 2,0 | 4 x 500 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag | Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|--|-------------------------------------|---|---|--|--|
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 2 x 100 mg + 1 x 150 mg | 2,0 | 4,0 x 100 mg + 2,0 x 150 mg |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| Atezolizumab | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| Bevacizumab | 7,5 mg/kg = 577,5 mg | 577,5 mg | 1 x 400 mg + 2 x 100 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 400 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 400 mg + 12,0 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| Bevacizumab | 15 mg/kg = 1155 mg | 1155 mg | 3 x 400 mg | 4,0 – 6,0 | 12,0 x 400 mg – 18,0 x 400 mg |
| | oder | | | | |
| Paclitaxel | 175 mg/m ² = 332,5 mg | 332,5 mg | 1 x 150 mg + 2 x 100 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 150 mg + 8,0 x 100 mg – 6,0 x 150 mg + 12,0 x 100 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 600 mg + 4,0 x 450 mg – 6,0 x 600 mg + 6,0 x 450 mg |
| <i>Erhaltungstherapie¹²</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 22,1 – 20,1 | 22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 13,4 | 13,4 x 1200 mg |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag | Behand- lungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke |
|--|-----------------------------------|---|---|--|---|
| | | | | – 11,4 | – 11,4 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 9 – 7 | 18,0 x 840 mg – 14,0 x 840 mg |
| Bevacizumab | 7,5 mg/kg = 577,5 mg | 577,5 mg | 1 x 400 mg + 2 x 100 mg | 11,4 – 13,4 | 11,4 x 400 mg + 22,8 x 100 mg – 13,4 x 400 mg + 26,8 x 100 mg |
| | oder | | | | |
| | 15 mg/kg = 1155 mg | 1155 mg | 3 x 400 mg | 11,4 – 13,4 | 34,2 x 400 mg – 40,2 x 400 mg |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktion</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 840 mg – 6,0 x 840 mg |
| | oder | | | | |
| | 1200 mg | 1200 mg | 1 x 1200 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 1200 mg – 6,0 x 1200 mg |
| | oder | | | | |
| | 1680 mg | 1680 mg | 2 x 840 mg | 4,0 – 6,0 | 8,0 x 840 mg – 12,0 x 840 mg |
| Carboplatin | 500 mg/m ² = 950 mg | 950 mg | 1 x 600 mg + 1 x 450 mg | 4,0 – 6,0 | 4,0 x 600 mg + 4 x 450 mg – 6 x 600 mg + 6 x 450 mg |
| nab-Paclitaxel | 100 mg/m ² = 190 mg | 190 mg | 2 x 100 mg | 12 – 18 | 24 x 100 mg – 36 x 100 mg |
| <i>Erhaltung¹²</i> | | | | | |
| Atezolizumab | 840 mg | 840 mg | 1 x 840 mg | 22,1 – 20,1 | 22,1 x 840 mg – 20,1 x 840 mg |

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

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Cemiplimab 350 mg | 1 IFK | 5 148,68 € | 2,00 € | 498,43 € | 4 648,25 € |
| Carboplatin 600 mg | 1 IFK | 300,84 € | 2,00 € | 13,74 € | 285,10 € |
| Carboplatin 450 mg | 1 IFK | 228,24 € | 2,00 € | 10,29 € | 215,95 € |
| Cisplatin 10 mg | 1 IFK | 18,60 € | 2,00 € | 0,35 € | 16,25 € |

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

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen

(z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|-------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | | | |
| Cisplatin | | | | | | | |
| <i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i> | | | | | | | |
| Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| <i>Hydrisierung und forcierte Diurese</i> | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 17,4 | 158,51 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l - 4,4 l/Tag | 10 x 1 000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | 17,4 | 170,07 € |
| | 10 x 500 ml INF | 22,72 € | 1,14 € | 0,69 € | 20,89 € | | 263,11 € |
| Pemetrexed | | | | | | | |
| <i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i> | | | | | | | |
| Dexamethason ¹⁴ 2 x 4 mg | 100 x 4 mg TAB | 79,54 € | 2,00 € | 5,40 € | 72,14 € | 52,2 | 75,31 € |
| Folsäure ¹⁵ 350 – 1 000 µg/Tag | 30 x 400 µg TAB | 3,10 € | 0,00 € | 0,00 € | 3,10 € | 365,0 | 37,72 € - 75,43 € |

14 Festbetrag

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

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|---|----------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|-------------------------|
| Vitamin B12 ¹⁴ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen | 10 x 1 000 µg ILO | 7,40 € | 0,37 € | 0,32 € | 6,71 € | 5,8 | 3,89 € |
| Paclitaxel | | | | | | | |
| <i>17,4 Zyklen zu jeweils 21 Tagen (Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie)</i> | | | | | | | |
| Dexamethason ¹⁴ 2 x 20 mg | 50 x 20 mg TAB | 118,88 € | 2,00 € | 0,00 € | 116,88 € | 17,4 | 81,35 € |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 x 4 mg ILO | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 17,4 | 112,68 € |
| Cimetidin 300 mg i.v. | 10 x 200 mg AMP | 19,80 € | 2,00 € | 0,40 € | 17,40 € | 17,4 | 60,55 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | | | |
| Pemetrexed | | | | | | | |
| <i>2 Zyklen (Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1))</i> | | | | | | | |
| Dexamethason ¹⁴ 2 x 4 mg | 20 x 4 mg TAB | 24,61 € | 2,00 € | 1,05 € | 21,56 € | 6 | 21,56 € |
| Folsäure ¹⁵ 350 – 1.000 µg/Tag | 30 x 400 µg TAB | 3,10 € | 0,00 € | 0,00 € | 3,10 € | 70 | 9,30 € - 15,50 € |
| Vitamin B12 ¹⁴ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen | 5 x 1.000 µg ILO | 4,49 € | 0,22 € | 0,20 € | 4,07 € | 1 | 4,07 € |
| <i>17,4 Zyklen</i> | | | | | | | |
| Dexamethason ¹⁴ 2 x 4 mg | 100 x 4 mg TAB | 79,54 € | 2,00 € | 5,40 € | 72,14 € | 52,2 | 75,31 € |
| Folsäure ¹⁵ 350 – 1 000 µg/Tag | 30 x 400 µg TAB | 3,10 € | 0,00 € | 0,00 € | 3,10 € | 365 | 37,72 € - 75,43 € |
| Vitamin B12 ¹⁴ 1 000 µg/Tag, alle 3 Zyklen | 10 x 1.000 µg ILO | 7,40 € | 0,37 € | 0,32 € | 6,71 € | 5,8 | 3,89 € |
| Paclitaxel | | | | | | | |
| <i>2 Zyklen Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1)</i> | | | | | | | |
| Dexamethason ¹⁴ 2 x 20 mg | 10 x 20 mg TAB | 32,42 € | 2,00 € | 0,00 € | 30,42 € | 2 | 30,42 € |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 x 4 mg ILO | 23,72 | 2,00€ | 5,53 € | 16,19 € | 2 | 16,19 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|-------------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| Cimetidin 300 mg i.v. ¹⁴ | 10 x 200 mg AMP | 19,80 € | 2,00 € | 0,40 € | 17,40 € | 2 | 17,40 € |
| 4 - 6 Zyklen <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin</i> <i>(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | | | |
| Dexamethason 2 x 20 mg ¹⁴ | 10 x 20 mg TAB | 32,42 € | 2,00 € | 0,00 € | 30,42 € | 4 - 6 | 30,42 € |
| | 20 x 20 mg TAB | 54,09 € | 2,00 € | 0,00 € | 52,09 € | | - |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 x 4 mg ILO | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 4 - 6 | 32,82 € - 48,57 € |
| Cimetidin 300 mg i.v. ¹⁴ | 10 x 200 mg AMP | 19,80 € | 2,00 € | 0,40 € | 17,40 € | 4 - 6 | 17,40 € - 34,80 € |
| 17,4 Zyklen | | | | | | | |
| Dexamethason 2 x 20 mg ¹⁴ | 50 x 20 mg TAB | 118,88 € | 2,00 € | 0,00 € | 116,88 € | 17,4 | 81,35 € |
| Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,7 mg | 5 x 4 mg ILO | 23,72 € | 2,00 € | 5,53 € | 16,19 € | 17,4 | 112,68 € |
| Cimetidin 300 mg i.v. ¹⁴ | 10 x 200 mg AMP | 19,80 € | 2,00 € | 0,40 € | 17,40 € | 17,4 | 60,55 € |
| Cisplatin | | | | | | | |
| Antiemetische Behandlung: In der klinischen Praxis ist vor und/oder nach einer Cisplatin-Gabe eine angemessene antiemetische Behandlung etabliert. In der Fachinformation von Cisplatin werden hierzu keine konkretisierenden Angaben gemacht, weshalb die dafür notwendigen Kosten nicht zu beziffern sind. | | | | | | | |
| Hydrisierung und forcierte Diurese | | | | | | | |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 2 | 91,10 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag | 6 x 1.000 ml INF | 25,09 € | 1,25 € | 2,05 € | 21,79 € | 2 | 21,79 € - |
| | 10 x 1.000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | | 32,58 € |
| Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag | 10 x 500 ml INF | 106,22 € | 5,31 € | 9,81 € | 91,10 € | 17,4 | 158,51 € |
| Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag | 10 x 1 000 ml INF | 35,47 € | 1,77 € | 1,12 € | 32,58 € | 17,4 | 170,07 € - |
| | 10 x 500 ml INF | 22,72 € | 1,14 € | 0,69 € | 20,89 € | | 263,11 € |

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Behandlungstage/Jahr | Kosten/Patient/Jahr |
|--|---------------|-------------------------------|--------------------|---------------------|---|----------------------|---------------------|
| Abkürzungen: INF = Infusionslösung; AMP = Ampullen; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten | | | | | | | |

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Am 20. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab (D-935) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cemiplimab (D-935) beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 23. November 2021 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 13. April 2023 | Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 6. September 2023 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. September 2023 | Durchführung der mündlichen Anhörung, Ggf.: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen |
| AG § 35a | 20. September 2023 5. Oktober 2023 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |

| | | |
|--------------------------------|------------------|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Oktober 2023 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 19. Oktober 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Cemiplimab (D-935) (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression ≥ 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 12.12.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab (D-935) gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Cemiplimab (D-935)

Beschluss vom: 19. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023

BAnz AT 27.12.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2023):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab (D-935) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab (D-935) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁶

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|-----------------|
| Mortalität | n. b. | nicht bewertbar |
| Morbidität | n. b. | nicht bewertbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | nicht bewertbar |
| Nebenwirkungen | n. b. | nicht bewertbar |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ | Zusammenfassung |
|-------------------|-----------------|-----------------|
|-------------------|-----------------|-----------------|

¹⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-36), sofern nicht anders indiziert.

| | Verzerrungspotential | |
|--|----------------------|-----------------|
| Mortalität | n. b. | nicht bewertbar |
| Morbidität | n. b. | nicht bewertbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | nicht bewertbar |
| Nebenwirkungen | n. b. | nicht bewertbar |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
ca. 4 680 bis 6 680 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
ca. 4 860 bis 6 220 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab (D-935)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Juli 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| <i>+ platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Paclitaxel):</i> | |
| <i>Carboplatin + Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| <i>Gesamt (Pemetrexed + Carboplatin)</i> | 25 806,46 € |
| <i>Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed</i> | 106 686,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € - 154,63 € |
| <i>Cisplatin + Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| <i>Gesamt (Pemetrexed + Cisplatin)</i> | 19 072,31 € |
| <i>Cemiplimab + Cisplatin + Pemetrexed</i> | 99 951,86 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € - 576,25 € |
| <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)</i> | 25 347,28 € |
| <i>Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | 106 226,83 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| <i>Cisplatin + Paclitaxel</i> | |
| Cisplatin | 2 266,87 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt (Cisplatin + Paclitaxel)</i> | 18 895,88 € |
| <i>Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel</i> | 99 775,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 583,16 € - 676,20 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| <i>Monotherapien</i> | |
| Atezolizumab | 64 877,81 € - 68 557,39 € |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i> | |
| Nivolumab | 73 035,63 € |
| + Ipilimumab | 54 832,10 € |
| Gesamt | 127 867,73 € |
| <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Paclitaxel | 1 911,38 € |
| Gesamt | 2 913,48 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | 130 781,21 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 64,01 € |
| <i>Carboplatin + Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 966,26 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i> | 130 833,99 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 34,93 € - 41,13 € |
| <i>Cisplatin + Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 228,06 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 192,22 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i> | 130 059,95 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 147,82 € - 164,81 € |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| <i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 -6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 -6 Zyklen) |
| + Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg) | 8 486,88 € - 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 -6 Zyklen) oder 16 858,80 € - 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 -6 Zyklen) |
| + Paclitaxel | 3 822,76 € - 5 734,14 € |
| + Carboplatin | 2 004,20 € - 3 006,30 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 -9 Zyklen) |
| + Bevacizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 24 187,61 – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € - 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) |
| <i>Gesamt</i> <i>(Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i> | <u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 111 302,28 € - 114 215,76 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € - 110 536,18 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € - 113 953,09 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1680 mg Atezolizumab) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 147 720,13 € - 150 633,61 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|---|
| | 144 040,55 € - 146 954,03 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € - 150 370,94 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | 80,20 € - 135,46 € |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 - 6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 - 6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 - 6 Zyklen) |
| + Carboplatin | 2 004,20 € - 3 006,30 € |
| + nab-Paclitaxel | 9 780,48 € - 14 670,72 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1 680 mg; 7 - 9 Zyklen) |
| <i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i> | 80 342,07 € - 86 234,41 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € - 82 554,83 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € - 85 971,74 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + (nab)-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt</i> | 118 862,53 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| <i>Gesamt</i> | 144 778,61 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| <i>Gesamt</i> | 112 587,57 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € - 576,26 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| <i>Gesamt</i> | 119 321,72 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € - 154,64 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie</i> | | | | | |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Monotherapien</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 26,1 | 2 610 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 13,0 | 1 300 € |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

| | | | | | |
|--|---|-------|---|-----------|---------------|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i> | | | | | |
| Nivolumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Ipilimumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |

| | | | | | |
|--|---|-------|---|-------------|-------------------|
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 - 22,1 | 2 010 € - 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 - 9,0 | 700 € - 900 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 4,0 – 6,0 | 1 200 € - 1 800 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer | 100 € | 1 | 20,1 - 22,1 | 2 010 € - 2 210 € |
| | | | | oder | |

| | | | | | |
|--|---|-------|---|-------------|-------------------|
| | parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | | | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 - 9,0 | 700 € - 900 € |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOGPS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| <i>+ platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Paclitaxel):</i> | |
| <i>Carboplatin + Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| <i>Gesamt (Pemetrexed + Carboplatin)</i> | 25 806,46 € |
| <i>Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed</i> | 106 686,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € - 154,63 € |
| <i>Cisplatin + Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| <i>Gesamt (Pemetrexed + Cisplatin)</i> | 19 072,31 € |
| <i>Cemiplimab + Cisplatin + Pemetrexed</i> | 99 951,86 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € - 576,25 € |
| <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel)</i> | 25 347,28 € |
| <i>Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | 106 226,83 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| <i>Cisplatin + Paclitaxel</i> | |
| Cisplatin | 2 266,87 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt (Cisplatin + Paclitaxel)</i> | 18 895,88 € |
| <i>Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel</i> | 99 775,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 583,16 € - 676,20 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| <i>Monotherapien</i> | |
| Atezolizumab | 64 877,81 € - 68 557,39 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i> | |
| Nivolumab | 73 035,63 € |
| + Ipilimumab | 54 832,10 € |
| Gesamt | 127 867,73 € |
| <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|---|
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Paclitaxel | 1 911,38 € |
| Gesamt | 2 913,48 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | 130 781,21 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 64,01 € |
| <i>Carboplatin + Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 966,26 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed</i> | 130 833,99 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 34,93 € - 41,13 € |
| <i>Cisplatin + Pemetrexed</i> | |
| Cisplatin | 228,06 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 192,22 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed</i> | 130 059,95 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 147,82 € - 164,81 € |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 - 6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1200 mg; 4 - 6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1680 mg; 4 - 6 Zyklen) |
| + Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg) | 8 486,88 € - 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 - 6 Zyklen) oder 16 858,80 € - 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 - 6 Zyklen) |
| + Paclitaxel | 3 822,76 € - 5 734,14 € |
| + Carboplatin | 2 004,20 € - 3 006,30 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 52 797,07 € - 58 050,51 € (840 mg; 20,1 - 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1200 mg; 11,4 - 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|---|
| | (1680 mg; 7 - 9 Zyklen) |
| + Bevacizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 24 187,61 € – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € - 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 - 13,4 Zyklen) |
| <i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i> | <u>Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab:</u> 111 302,28 € - 114 215,76 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € - 110 536,18 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € - 113 953,09 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) oder <u>Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab:</u> 147 720,13 € - 150 633,61 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) 144 040,55 € - 146 954,03 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € - 150 370,94 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| <i>Zusätzlich notwendige GKV-Kosten</i> | 80,20 € - 135,46 € |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Induktionstherapie (4 -6 Zyklen)</i> | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | 10 506,88 € - 15 760,32 € (840 mg; 4 -6 Zyklen) oder 14 914,44 € - 22 371,66 € (1 200 mg; 4 - 6 Zyklen) oder 21 013,76 € - 31 520,64 € (1 680 mg; 4 - 6 Zyklen) |
| + Carboplatin | 2 004,20 € - 3 006,30 € |
| + nab-Paclitaxel | 9 780,48 € - 14 670,72 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | |
| Atezolizumab | 52 797,07 € - 58 050,51 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| (840 mg oder 1200 mg oder 1680 mg) | (840 mg; 20,1 -22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € - 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 -13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € - 47 280,96 € (1680 mg; 7 - 9 Zyklen) |
| <i>Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata)</i> | 80 342,07 € - 86 234,41 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € - 82 554,83 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € - 85 971,74 € (4 - 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt</i> | 118 862,53 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| <i>Gesamt</i> | 144 778,61 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| <i>Gesamt</i> | 112 587,57 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € - 576,26 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin</i> | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---|--|
| <i>Gesamt</i> | 119 321,72 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € - 154,64 € |
| <i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| <i>Gesamt</i> | 51 263,36 € |
| <i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)</i> | |
| <i>Carboplatin + Vinorelbin</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Vinorelbin | 4 717,11 € - 5 686,60 € |
| <i>Gesamt</i> | 13 435,38 € - 14 404,87 € |
| <i>Carboplatin + Gemcitabin</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Gemcitabin | 8 056,20 € |
| <i>Gesamt</i> | 16 774,47 € |
| <i>Carboplatin + Docetaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Docetaxel | 8 523,22 € |
| <i>Gesamt</i> | 17 241,49 € |
| <i>Carboplatin + Paclitaxel</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| <i>Gesamt</i> | 25 347,28 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| <i>Carboplatin + Pemetrexed</i> | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| <i>Gesamt</i> | 25 806,46 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € - 154,64 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ | Kosten/ Patientin bzw. Patient / |
|--------------------------|------------------|-----------------|----------------|---------|----------------------------------|
| | | | | | |

| | | | | Patientin bzw. Patient / Jahr | Jahr |
|--|---|-------|---|--|---------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| <i>Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie</i> | | | | | |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <i>Monotherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 26,1 | 2 610 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 13,0 | 1 300 € |
| <i>Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1)</i> | | | | | |
| Nivolumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

| | | | | | |
|--|---|-------|---|---------------------|-------------------|
| Ipilimumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| <i>Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer | 100 € | 1 | 20,1 - 22,1 oder | 2 010 € - 2 210 € |

| | | | | | |
|--|---|-------|---|-------------|-------------------|
| | parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | | | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 - 9,0 | 700 € - 900 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| <i>Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| <i>Induktionstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € - 600 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 4,0 – 6,0 | 1 200 € - 1 800 € |
| <i>Erhaltungstherapie</i> | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 - 22,1 | 2 010 € - 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 - 13,4 | 1 140 € - 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 - 9,0 | 700 € - 900 € |
| <i>Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

| | | | | | |
|---|---|-------|---|------|---------|
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |
| <i>Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)</i> | | | | | |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| <i>Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)</i> | | | | | |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |
| <i>Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2)</i> | | | | | |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Vinorelbin | Zuschlag für die Herstellung einer | 100 € | 2 | 17,4 | 3 480 € |

| | | | | | |
|------------|---|-------|---|------|---------|
| | zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | | | | |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 2 | 17,4 | 3 480 € |
| Docetaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bis < 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. November 2023 (BAnz AT 12.12.2023 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab gemäß dem Beschluss vom 19. Oktober 2023 zu dem Anwendungsgebiet: „für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierter Chemotherapie“ nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Cemiplimab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24. März 2023):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie

oder

- Atezolizumab als Monotherapie

oder

- Cemiplimab als Monotherapie



oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-36), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|-----------------|
| Mortalität | n. b. | nicht bewertbar |
| Morbidität | n. b. | nicht bewertbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | nicht bewertbar |
| Nebenwirkungen | n. b. | nicht bewertbar |

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 → : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
 ∅ : Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|-----------------|
| Mortalität | n. b. | nicht bewertbar |
| Morbidität | n. b. | nicht bewertbar |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | nicht bewertbar |
| Nebenwirkungen | n. b. | nicht bewertbar |

Erläuterungen:

↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 → : kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
 ∅ : Es liegen keine Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
 ca. 4 680 bis 6 680 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bis < 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
 ca. 4 860 bis 6 220 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.



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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| + platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Paclitaxel): | |
| Carboplatin + Pemetrexed | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Gesamt (Pemetrexed + Carboplatin) | 25 806,46 € |
| Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed | 106 686,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € – 154,63 € |
| Cisplatin + Pemetrexed | |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Gesamt (Pemetrexed + Cisplatin) | 19 072,31 € |
| Cemiplimab + Cisplatin + Pemetrexed | 99 951,86 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € – 576,25 € |
| Carboplatin + Paclitaxel | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel) | 25 347,28 € |
| Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel | 106 226,83 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| Cisplatin + Paclitaxel | |
| Cisplatin | 2 266,87 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt (Cisplatin + Paclitaxel) | 18 895,88 € |
| Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel | 99 775,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 583,16 € – 676,20 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Monotherapien | |
| Atezolizumab | 64 877,81 € – 68 557,39 € |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |



Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

| | |
|--------------|--------------|
| Nivolumab | 73 035,63 € |
| + Ipilimumab | 54 832,10 € |
| Gesamt | 127 867,73 € |

Carboplatin + Paclitaxel

| | |
|-------------|------------|
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Paclitaxel | 1 911,38 € |
| Gesamt | 2 913,48 € |

Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel

| | |
|--|--------------|
| | 130 781,21 € |
|--|--------------|

Zusätzlich notwendige GKV-Kosten

| | |
|--|---------|
| | 64,01 € |
|--|---------|

Carboplatin + Pemetrexed

| | |
|-------------|------------|
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 966,26 € |

Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed

| | |
|--|--------------|
| | 130 833,99 € |
|--|--------------|

Zusätzlich notwendige GKV-Kosten

| | |
|--|-------------------|
| | 34,93 € – 41,13 € |
|--|-------------------|

Cisplatin + Pemetrexed

| | |
|------------|------------|
| Cisplatin | 228,06 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 192,22 € |

Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed

| | |
|--|--------------|
| | 130 059,95 € |
|--|--------------|

Zusätzlich notwendige GKV-Kosten

| | |
|--|---------------------|
| | 147,82 € – 164,81 € |
|--|---------------------|

Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin

(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepitheliale NSCLC)

Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)

| | |
|--|---|
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg) | 8 486,88 € – 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) oder 16 858,80 € – 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Paclitaxel | 3 822,76 € – 5 734,14 € |
| + Carboplatin | 2 004,20 € – 3 006,30 € |



Erhaltungstherapie

| | |
|---|---|
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen) |
| + Bevacizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 24 187,61 € – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € – 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) |
| Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata) | Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 111 302,28 € – 114 215,76 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € – 110 536,18 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € – 113 953,09 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 147 720,13 € – 150 633,61 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) 144 040,55 € – 146 954,03 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € – 150 370,94 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 80,20 € – 135,46 € |
| Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC) | |
| Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen) | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Carboplatin | 2 004,20 € – 3 006,30 € |
| + nab-Paclitaxel | 9 780,48 € – 14 670,72 € |
| Erhaltungstherapie | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen) |



| | |
|---|---|
| Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata) | 80 342,07 € – 86 234,41 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € – 82 554,83 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € – 85 971,74 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
|---|---|

Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepithelialem NSCLC)

| | |
|--|--------------|
| Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt | 118 862,53 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |

| | |
|--|--------------|
| Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| Gesamt | 144 778,61 € |

Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

| | |
|--|---------------------|
| Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Gesamt | 112 587,57 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € – 576,26 € |

| | |
|--|---------------------|
| Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Gesamt | 119 321,72 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € – 154,64 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|---|---|-----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie | | | | | |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |



| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| + Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Monotherapien

| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 26,1 | 2 610 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 13,0 | 1 300 € |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1)

| | | | | | |
|-------------|---|-------|---|------|---------|
| Nivolumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Ipilimumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |



Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

Induktionstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-----------|---------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |

Erhaltungstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-------------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 – 22,1 | 2 010 € – 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 7,0 – 9,0 | 700 € – 900 € |
| | | | | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |

Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

Induktionstherapie

| | | | | | |
|----------------|---|-------|---|-----------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 4,0 – 6,0 | 1 200 € – 1 800 € |

Erhaltungstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-------------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 – 22,1 | 2 010 € – 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |
| | | | | 7,0 – 9,0 | 700 € – 900 € |
| | | | | | |

Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepithelialem NSCLC)

| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |



| | | | | | |
|----------------|---|-------|---|------|---------|
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |

Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelalem NSCLC)

| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

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

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cemiplimab | 80 879,55 € |
| + platinbasierte Chemotherapie (Carboplatin oder Cisplatin + Pemetrexed, Carboplatin oder Cisplatin + Paclitaxel): | |
| Carboplatin + Pemetrexed | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Gesamt (Pemetrexed + Carboplatin) | 25 806,46 € |
| Cemiplimab + Carboplatin + Pemetrexed | 106 686,01 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € – 154,63 € |
| Cisplatin + Pemetrexed | |
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Gesamt (Pemetrexed + Cisplatin) | 19 072,31 € |
| Cemiplimab + Cisplatin + Pemetrexed | 99 951,86 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € – 576,25 € |



| | |
|--|---------------------------|
| Carboplatin + Paclitaxel | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt (Carboplatin + Paclitaxel) | 25 347,28 € |
| Cemiplimab + Carboplatin + Paclitaxel | 106 226,83 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| Cisplatin + Paclitaxel | |
| Cisplatin | 2 266,87 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt (Cisplatin + Paclitaxel) | 18 895,88 € |
| Cemiplimab + Cisplatin + Paclitaxel | 99 775,43 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 583,16 € – 676,20 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Monotherapien | |
| Atezolizumab | 64 877,81 € – 68 557,39 € |
| Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1) | |
| Nivolumab | 73 035,63 € |
| + Ipilimumab | 54 832,10 € |
| Gesamt | 127 867,73 € |
| Carboplatin + Paclitaxel | |
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Paclitaxel | 1 911,38 € |
| Gesamt | 2 913,48 € |
| Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel | 130 781,21 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 64,01 € |
| Carboplatin + Pemetrexed | |
| Carboplatin | 1 002,10 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 966,26 € |
| Nivolumab + Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed | 130 833,99 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 34,93 € – 41,13 € |
| Cisplatin + Pemetrexed | |
| Cisplatin | 228,06 € |
| Pemetrexed | 1 964,16 € |
| Gesamt | 2 192,22 € |



| | |
|---|---|
| Nivolumab + Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed | 130 059,95 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 147,82 € – 164,81 € |
| Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC) | |
| Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen) | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Bevacizumab (7,5 mg/kg oder 15,5 mg/kg) | 8 486,88 € – 12 730,32 € (7,5 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) oder 16 858,80 € – 25 288,20 € (15 mg/kg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Paclitaxel | 3 822,76 € – 5 734,14 € |
| + Carboplatin | 2 004,20 € – 3 006,30 € |
| Erhaltungstherapie | |
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen) |
| + Bevacizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 24 187,61 € – 28 431,05 € (7,5 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 48 047,58 € – 56 476,98 € (15 mg/kg; 11,4 – 13,4 Zyklen) |
| Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata) | Kombination mit 7,5 mg/kg Bevacizumab: 111 302,28 € – 114 215,76 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 107 622,70 € – 110 536,18 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 111 039,61 € – 113 953,09 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) oder Kombination mit 15 mg/kg Bevacizumab: 147 720,13 € – 150 633,61 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) 144 040,55 € – 146 954,03 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 147 457,46 € – 150 370,94 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 80,20 € – 135,46 € |



Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

Induktionstherapie (4 – 6 Zyklen)

| | |
|--|---|
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 10 506,88 € – 15 760,32 € (840 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 14 914,44 € – 22 371,66 € (1 200 mg; 4 – 6 Zyklen) oder 21 013,76 € – 31 520,64 € (1 680 mg; 4 – 6 Zyklen) |
| + Carboplatin | 2 004,20 € – 3 006,30 € |
| + nab-Paclitaxel | 9 780,48 € – 14 670,72 € |

Erhaltungstherapie

| | |
|---|---|
| Atezolizumab (840 mg oder 1 200 mg oder 1 680 mg) | 52 797,07 € – 58 050,51 € (840 mg; 20,1 – 22,1 Zyklen) oder 42 506,15 € – 49 963,37 € (1 200 mg; 11,4 – 13,4 Zyklen) oder 36 774,08 € – 47 280,96 € (1 680 mg; 7 – 9 Zyklen) |
| Gesamt (Kostenspanne unter Berücksichtigung der Induktionszyklenzahl und Atezolizumab- sowie Bevacizumab-Dosierungsschemata) | 80 342,07 € – 86 234,41 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 840 mg Atezolizumab) oder 76 662,49 € – 82 554,83 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 200 mg Atezolizumab) oder 80 079,40 € – 85 971,74 € (4 – 6 Induktionszyklen mit 1 680 mg Atezolizumab) |

Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und plattenepithelialem NSCLC)

Pembrolizumab + Carboplatin + Paclitaxel

| | |
|----------------------------------|--------------|
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt | 118 862,53 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |

Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel

| | |
|----------------|--------------|
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| Gesamt | 144 778,61 € |

Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

Pembrolizumab + Pemetrexed + Cisplatin

| | |
|---------------|-------------|
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |



| | |
|---|---------------------------|
| Cisplatin | 1 984,12 € |
| Gesamt | 112 587,57 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 445,50 € – 576,26 € |
| Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin | |
| Pembrolizumab | 93 515,26 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Gesamt | 119 321,72 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € – 154,64 € |
| Carboplatin + nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| nab-Paclitaxel | 42 545,09 € |
| Gesamt | 51 263,36 € |
| Carboplatin + Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) | |
| Carboplatin + Vinorelbin | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Vinorelbin | 4 717,11 € – 5 686,60 € |
| Gesamt | 13 435,38 € – 14 404,87 € |
| Carboplatin + Gemcitabin | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Gemcitabin | 8 056,20 € |
| Gesamt | 16 774,47 € |
| Carboplatin + Docetaxel | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Docetaxel | 8 523,22 € |
| Gesamt | 17 241,49 € |
| Carboplatin + Paclitaxel | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Paclitaxel | 16 629,01 € |
| Gesamt | 25 347,28 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 254,58 € |
| Carboplatin + Pemetrexed | |
| Carboplatin | 8 718,27 € |
| Pemetrexed | 17 088,19 € |
| Gesamt | 25 806,46 € |
| Zusätzlich notwendige GKV-Kosten | 116,92 € – 154,64 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023)



Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr |
|--|---|-----------------|----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie | | | | | |
| Cemiplimab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| + Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Monotherapie | | | | | |
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 26,1 | 2 610 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 13,0 | 1 300 € |
| Nivolumab + Ipilimumab + 2 Zyklen platinbasierte Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1) | | | | | |
| Nivolumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Ipilimumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 8,7 | 870 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 2,0 | 200 € |



Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-platteneithelialelem NSCLC)

Induktionstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-----------|---------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |

Erhaltungstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-------------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 – 22,1 | 2 010 € – 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 – 9,0 | 700 € – 900 € |
| Bevacizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |

Atezolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-platteneithelialelem NSCLC)

Induktionstherapie

| | | | | | |
|----------------|---|-------|---|-----------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 4,0 – 6,0 | 400 € – 600 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 4,0 – 6,0 | 1 200 € – 1 800 € |

Erhaltungstherapie

| | | | | | |
|--------------|---|-------|---|-------------|-------------------|
| Atezolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 20,1 – 22,1 | 2 010 € – 2 210 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 11,4 – 13,4 | 1 140 € – 1 340 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 7,0 – 9,0 | 700 € – 900 € |

Pembrolizumab + Carboplatin + nab-Paclitaxel
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und platteneithelialelem NSCLC)

| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |



| | | | | | |
|----------------|---|-------|---|------|---------|
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |

Pembrolizumab + Pemetrexed + platinhaltige Chemotherapie
(nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0 – 1 und nicht-plattenepithelialem NSCLC)

| | | | | | |
|---------------|---|-------|---|------|---------|
| Pembrolizumab | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| | | | | oder | |
| | | | | 8,7 | 870 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Cisplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

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

| | | | | | |
|----------------|---|-------|---|------|---------|
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| nab-Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 3 | 17,4 | 5 220 € |

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

| | | | | | |
|-------------|---|-------|---|------|---------|
| Carboplatin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Vinorelbin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 2 | 17,4 | 3 480 € |
| Gemcitabin | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 2 | 17,4 | 3 480 € |
| Docetaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |



| | | | | | |
|------------|---|-------|---|------|---------|
| Paclitaxel | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |
| Pemetrexed | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 € | 1 | 17,4 | 1 740 € |

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlags nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Cemiplimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1-Expression \geq 1 %, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cemiplimab
- **Handelsname:** Libtayo
- **Therapeutisches Gebiet:** Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-935)

Modul 1

(PDF 519,22 kB)

Modul 2

(PDF 413,50 kB)

Modul 3E

(PDF 1,63 MB)

Modul 4E

(PDF 14,14 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4E

(PDF 185,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,13 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/952/>

01.08.2023 - Seite 1 von 5

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (Libtayo):

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

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $\geq 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie:

- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC)

b) Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von $< 50\%$ (PD-L1-Expression) und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie:

- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder
- Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) oder

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)

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

Stand der Information: April 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,52 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 160,98 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 per **E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cemiplimab - 2023-05-01-D-935*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. September 2023 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cemiplimab (D-935)**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | 16.08.2023 |
| Seagen Germany GmbH | 11.08.2023 |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | 11.08.2023 |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | 18.08.2023 |
| Eisai GmbH | 21.08.2023 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 22.08.2023 |
| Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) | 23.08.2023 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Dos Santos Capelo | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr Eheberg | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Hellinger | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Herr Dr. Kienitz | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Seagen Germany GmbH | | | | | | |
| Frau Dr. Barton | ja | ja | nein | nein | nein | ja |
| Frau Dr. Bentmann | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| MSD Sharp & Dohme GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Drogies | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Hecker | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG | | | | | | |
| Frau Dr. Mehlig | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Herr PD Dr. Steubl | ja | nein | nein | nein | nein | ja |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Eisai GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Krohne | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Schneider | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Herr Dr. Rasch | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| AIO, DGHO, DGP | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Eberhart | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Herr Prof. Dr. Wörmann | nein | nein | nein | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 16. August 2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab (Libtayo®) |
| Stellungnahme von | <i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 1605, Projekt A23-37) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Libtayo® (Cemiplimab) für das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder• Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2023) <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vorangestellte Zusammenfassung• Einleitung zur Stellungnahme• Eignung der adjustierten indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens• Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> | |

1. Vorangestellte Zusammenfassung:

Im Dossier für die Nutzenbewertung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (CTx) für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR)-, Anaplastische Lymphomkinase (ALK)- oder C-ros Oncogene 1 (ROS1)-Aberrationen aufweist und für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder für Patienten mit metastasiertem NSCLC bestimmt ist, zeigt Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Auswertungen aus Sicht von Sanofi, und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht zu Projekt A23-37, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Pembrolizumab als Monotherapie (bei einer PD-L1-Expression ≥ 50 %) bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx (bei einer PD-L1-Expression 1 - 49 %).

Diese Einstufung basiert auf den folgenden Argumenten:

- Insgesamt weist Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im Vergleich zu platinbasierter CTx eine hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf.
- Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx ist in allen patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkten gegenüber einer platinbasierten Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum überlegen. Platinbasierte CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im

Aus den Tragenden Gründen, S. 21 f.:

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

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

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

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

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

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

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>AWG dar, war aber zum Zeitpunkt der Studienplanung die maßgebliche Therapieoption.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinsichtlich des Gesamtüberlebens für Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie zeigt sich im indirekten Vergleich zu Pembrolizumab Monotherapie zwischen den Studien R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein statistisch signifikanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx. Das HR beträgt dabei 0,43 [0,19; 0,94]. In den anderen Teilpopulationen liegen zum Teil numerische, aber nicht statistisch signifikante Vorteile für den Endpunkt Gesamtüberleben vor (PD-L1 1 - 49 %, beide Histologien: numerische Vorteile für Cemiplimab gegen Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx; PD-L1 $\geq 50\%$, plattenepitheliale Histologie: kein Vorteil gegen Pembrolizumab). Dabei ist zu berücksichtigen, dass keine der beteiligten Studien für eine Unterteilung nach PD-L1-Status und Histologie gepowert ist. Die indirekten Vergleiche basieren auf den grundsätzlich vergleichbaren Studien R2810-ONC-16113 für Cemiplimab und KEYNOTE 024; KEYNOTE 042 für Pembrolizumab als Monotherapie und KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx. | <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Zwischen den vorgelegten Studien liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alle weiteren patientenrelevante Endpunkte der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zur Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit werden als potenziell hoch verzerrt betrachtet, da beide Studien ein offenes Studiendesign haben. Daher wurden diese nicht zur Bewertung des Zusatznutzens beim indirekten Vergleich für die Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ herangezogen. Dies ist konform mit der Bewertungspraxis des G-BA in anderen Verfahren (siehe u.a. Cemiplimab als Monotherapie für NSCLC (G-BA 2022)). • Durch die Einschränkung des Anwendungsgebiets auf Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx liegen zudem keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Daten zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit für Pembrolizumab aus den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 vor. <p>2. Einleitung zur Stellungnahme:</p> <p>Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des Lungenkarzinoms haben sich durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze in den letzten Jahren verbessert. Dennoch handelt es sich weiterhin um die häufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen weltweit. Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom leiden unter einer hohen Symptomlast. Ihre häufig schlechte Lebensqualität wird durch den Schweregrad und die Anzahl der Symptome wie Müdigkeit,</p> | <p>Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen.</p> <p>Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.</p> <p>Zwischen den vorgelegten Studien liegen daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Appetitlosigkeit, Atemnot, Husten, Blut im Auswurf und Schmerzen, die spezifisch für Lungentumoren sind, maßgeblich beeinflusst. Bei einer im Vergleich zu anderen Malignomen deutlich geringeren 5-/10-Jahres-Überlebensrate besteht insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen.</p> <p>In der Therapielandschaft des NSCLC haben Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) in Kombination mit platinbasierter CTx oder als Monotherapie aufgrund ihrer überlegenen Wirksamkeit die platinbasierte Kombinationschemotherapie als Therapiestandard verdrängt. Die nationalen und internationalen Leitlinien zum NSCLC wurden innerhalb der letzten Jahre erneuert. Bei Eignung für eine Immuntherapie wird der Einsatz von ICI als Kombinations- oder Monotherapie klar empfohlen. In der klinischen Praxis werden diese unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und PD-L1-Expression der Tumorzellen und ungeachtet anderer Faktoren eingesetzt.</p> <p>Laut der deutschen S3-Leitlinie werden bei Patienten mit metastasiertem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression der Tumore Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) (Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab, Pembrolizumab) in Kombination mit platinbasierter CTx empfohlen. Bei PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ werden die ICI Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab auch als Monotherapien eingesetzt. Für Patienten mit NSCLC des Stadiums III mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne Indikation zur Radiochemotherapie kann Cemiplimab als Monotherapie eingesetzt werden oder eine individuelle Therapiefestlegung erfolgen. Platinbasierte CTx ist als</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Therapiestandard für die Erstlinientherapie des NSCLC somit veraltet und wird laut Therapiealgorithmus der deutschen S3-Leitlinie nur noch bei Kontraindikation gegen eine Immuntherapie empfohlen. Für Patienten im Anwendungsgebiet der Cemiplimab-Kombinationstherapie – d. h. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die grundsätzlich für eine Immuntherapie geeignet sind – ist die reine platinbasierte CTx deshalb keine Therapieoption mehr. Damit sind die vom G-BA in der zVT für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49% der Tumorzellen genannten Optionen Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) oder Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel keine zweckmäßigen Therapien im Anwendungsgebiet und aus der ZVT zu streichen.</p> <p>Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für die betroffenen Patienten begründet sich im signifikanten klinischen Ansprechen und einem zudem günstigen Sicherheitsprofil. Basierend auf der Phase III-Studie R2810-ONC-16113 weist Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im Vergleich zu platinbasierter CTx eine hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit auf, die zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber platinbasierter CTx führt. Platinbasierte CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im AWG dar, war aber für lange Zeit die maßgebliche Therapieoption.</p> <p>Insgesamt vergleichbare Studienergebnisse haben bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im AWG geführt. Für Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC wurde im Rahmen der Nutzenbewertung für Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>und platinbasierter CTx für Patienten mit PD-L1-Expression von < 50% gegen platinbasierte CTx bzw. für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % gegen Pembrolizumab als Monotherapie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Für Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC wurde für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel für Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 % gegen platinbasierte CTx ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen.</p> | |

3. Eignung der adjustierten indirekten Vergleiche zum Nachweis des Zusatznutzens:

Die vier im Dossier präsentierten adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher et al. sind geeignet, einen Zusatznutzen für Cemiplimab in den beiden vom G-BA definierten Fragestellungen abzuleiten. Durch die Einschränkungen in der Verfügbarkeit der Daten der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen ZVT, Pembrolizumab als Monotherapie für Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und Pembrolizumab in Kombination für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 – 49 %, muss die Aussage zum Zusatznutzen von Cemiplimab in beiden Fragestellungen getrennt nach Histologie betrachtet werden. Das IQWiG bestätigt in der Dossierbewertung A23-37, dass für die jeweiligen indirekten Vergleiche die relevanten Studien identifiziert und herangezogen wurden. Des Weiteren bestätigt das IQWiG, dass die herangezogenen Studien sowohl für Cemiplimab (R2810-ONC-16113) als auch für Pembrolizumab (KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) grundsätzlich ein vergleichbares Studiendesign aufweisen und ähnliche Patienten eingeschlossen wurden. Aus Sicht des IQWiG können die Teilpopulationen der Studien dennoch nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da lediglich das Gesamtüberleben als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet wurde und wesentliche Informationen zur Vergleichbarkeit der betrachteten Teilpopulationen fehlen. Im Rahmen der Stellungnahme möchte Sanofi daher die Kritikpunkte aufgreifen und entkräften. Dazu wird zunächst noch einmal das Vorgehen von Sanofi zur Ableitung des Zusatznutzens beschrieben, anschließend wird Sanofi im Einzelnen die folgenden Kritikpunkte des IQWiG adressieren und ausführen, dass:

- die retrospektive Einschränkung der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 auf Patienten, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use

Aus den Tragenden Gründen S. 11 ff.:

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab (D-935) wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.

Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

Die Studie EMPOWER-Lung 3 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>(Anlage VI zum Abschnitt K), Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte, keine limitierende Auswirkung hat</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlungszeiten, Beobachtungszeiten und Folgetherapien der beteiligten Studien vergleichbar sind • die Einschränkung der Teilpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zu keiner Limitation in der Vergleichbarkeit der Patienten führt und • die Einschränkung der für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte auf das Gesamtüberleben, als relevantestem Endpunkt in onkologischen Studien, sachgerecht ist, da dieser den einzigen bewertbaren Endpunkt im Rahmen der herangezogenen Studien darstellt <p><u>Das Vorgehen von Sanofi zur Ableitung des Zusatznutzen</u></p> <p>Die Studien R2810-ONC-16113, KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 weisen ein ähnliches Studiendesign auf, und auch die Patientenpopulationen sind hinreichend ähnlich, um einen interpretierbaren methodisch hochwertigen adjustierten indirekten Vergleich durchführen zu können.</p> <p>Im Folgenden wird in aller Kürze darauf eingegangen, warum aus Sicht von Sanofi die vier unabhängig durchgeführten indirekten Vergleiche adäquat und für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind.</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG erfolgte getrennt nach Teilpopulationen und Histologie, da die Daten für die</p> | <p>Chemotherapie, die in 74 Studienzentren in Europa sowie Asien durchgeführt wird.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IIIC) oder metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation, ALK-Translokation oder ROS1-Fusion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS \leq 1) befinden. Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IIIC durften keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sein, Patientinnen und Patienten im Stadium IV durften keine vorangegangene systemische Therapie für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.</p> <p>In die Studie EMPOWER-Lung 3 wurden 466 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab + platinbasierter Chemotherapie (N = 312) oder Placebo + platinbasierter Chemotherapie (N = 154), stratifiziert nach Histologie (platteneithelial, nicht-platteneithelial) und PD-L1-Expression (< 1 %, 1 - 49 %, \geq 50 %), zugeteilt. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie waren Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Dabei kam eine Therapie mit Pemetrexed ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit nicht platteneithelialer Histologie infrage.</p> <p>Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüfärztin bzw. den Prüfarzt gemäß den regionalen Leitlinien bzw. Regelversorgung.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>ZVT, Pembrolizumab als Monotherapie für Teilpopulation a (Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$) und Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx in Teilpopulation b (Patienten mit einer PD-L1-Expression 1 - 49 %), getrennt nach Histologie vorlagen. Insgesamt wurden vier adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. durchgeführt, wobei für die jeweilige Teilpopulation die beste verfügbare Datenquelle verwendet wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilpopulation a1: Für die Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 verwendet. • Teilpopulation a2: Für die Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 042 verwendet. • Teilpopulation b1: Für die Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 189 verwendet. • Teilpopulation b2: Für die Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie wurden die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 407 herangezogen. <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens wird in allen vier Teilpopulationen der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt, da in allen indirekten Vergleichen angeführten Studien der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie (KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx (KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) Daten zum Gesamtüberleben in den</p> | <p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Für die Studie EMPOWER-Lung 3 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt vom 03.01.2021: 1. präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Auftreten von 146 (50 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation • 2. Datenschnitt vom 14.06.2021: 2. präspezifizierte Interimsanalyse (Primäranalyse), geplant nach dem Auftreten von 204 (70 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation • 3. Datenschnitt vom 14.06.2022: Post hoc durchgeführten Datenschnitt; die Analysen wurden auf das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$) aktualisiert; die Ergebnisse dieses Datenschnitts sind im EPAR dargestellt <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu 2 Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 zum Datenschnitt vom 14.06.2022 vorgelegt. Diese umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, PD-</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>jeweils relevanten Teilpopulationen erhoben und berichtet wurden. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben ist der einzige Endpunkt, der keine Verzerrung aufweist.</p> <p>Im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation a1) kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie festgestellt werden (HR: 0,43 [0,19; 0,94]), was einem beträchtlichen Zusatznutzen entspricht. Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation a2), zwischen R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b1) und zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 407 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b2) kein signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx festgestellt werden (HR: 1,18 [0,52; 2,66], HR: 0,97 [0,44; 2,14] und HR: 0,84 [0,39; 1,79] entsprechend). Es sind auch für keine Teilpopulation Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorien Morbidität, Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens verfügbar.</p> | <p>L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (48 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Zum anderen Analysen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Paclitaxel + Carboplatin (35 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm).</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 024</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 024 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die von 2014 bis 2016 in 142 Studienzentren in Nordamerika, Europa sowie Australien/Neuseeland durchgeführt wurde.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht plattenepithelial), geographischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0 vs. 1), 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder</p> |

Retrospektive Einschränkung der Studien KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Der Kritikpunkt des IQWiG, dass bei den herangezogenen Studien zu Pembrolizumab lediglich die Patienten herangezogen wurden, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K), Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellt, während für Cemiplimab keine entsprechende Umfrage und darauf basierende Einschränkung der Patientenpopulation vorliegt, kann als nicht limitierend zurückgewiesen werden. Zum einen ist eine entsprechende Umfrage für die EMPOWER-Lung 3 nicht notwendig, da die Prüfarzte bei platinbasierten Regimen sowohl Carboplatin als auch Cisplatin verordnen durften, und zum anderen ist die Wirksamkeit der Platinkomponenten bei platinbasierten CTx untereinander vergleichbar sind (Baggstrom 2007; Goffin 2010).

Im Rahmen der Nutzenbewertungen für Pembrolizumab wurden zum Nachweis des Zusatznutzens lediglich die Patienten herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage, entsprechend der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K), Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellt. Dieser Schritt war notwendig, um die Patienten zu identifizieren, bei denen Cisplatin ebenfalls eine geeignete Therapieoption gewesen wäre. In den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 war eine Behandlung mit Paclitaxel und Cisplatin als Teil des Treatment of Physicians Choice nicht vorgesehen, daher wurden die Patienten, die Carboplatin und (nab-)Paclitaxel erhalten haben, für die im Rahmen der retrospektiven Umfrage aber keine Gründe für die Bevorzugung von Carboplatin gegenüber Cisplatin genannt werden konnten, aus dem Analysesatz für die Nutzenbewertung entfernt. Eine ähnliche Konstellation findet sich bei fast allen herangezogenen KEYNOTE-Studien. In den Studien KEYNOTE 024, KEYNOTE 042 und KEYNOTE 407 gab es zumindest eine Kombinationsmöglichkeit für Carboplatin, die für Cisplatin nicht zur

Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung patientenindividuell durch die Prüfarztin bzw. den Prüfarzt.

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

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

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

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

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

Beschreibung der Studie KEYNOTE 042

Die Studie KEYNOTE 042 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Verfügung stand. Bei KEYNOTE 042 waren sowohl Carboplatin und Pemetrexed als auch Carboplatin und (nab-)Paclitaxel als Therapien im Vergleichsarm möglich. Weder Pemetrexed noch (nab-)Paclitaxel konnten im Rahmen der Studie auch mit Cisplatin kombiniert werden. In Studie KEYNOTE 407 war lediglich Carboplatin in Kombination mit (nab-)Paclitaxel im Vergleichsarm möglich. Auch in dieser Studie fehlt eine entsprechende Therapieoption mit Cisplatin. MSD erläutert das Vorgehen im Dossier für Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Plattenepithelhistologie, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel; Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448) wie folgt:</p> <p>„Die Rationale für die Behandlung mit einer Carboplatin-basierten Kombinations-Chemotherapie wurde im Rahmen einer Prüfarztbefragung (TPC) erhoben. In dieser Befragung gab der Prüfarzt zunächst an, mit welcher Platin-Komponente er den individuellen Patienten vor Randomisierung behandelt hätte. Falls der Prüfarzt Carboplatin als Option ausgewählt hat, wurde im Anschluss abgefragt, ob der Patient auch für eine Cisplatin-Therapie geeignet gewesen wäre und falls „nein“ (Patient war nach Auffassung des Prüfarztes nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet), mit welcher Begründung. Die Gründe hierfür waren vielseitig und bestanden aus folgenden Antwortkategorien: Alter, Bedenken bezüglich des Nutzen-Risiko-Profiles einer Behandlung mit Cisplatin, Kontraindikation gegen Cisplatin, Bedenken der Wirksamkeit von Cisplatin, schlechter Allgemeinzustand (schlechter Performancestatus), vorherige Behandlung mit Cisplatin, Sicherheitsbedenken, Patientenpräferenz, Cisplatin nicht Standard in der jeweiligen Prüfarztpraxis oder weitere Gründe (freie Antworten möglich)“.</p> | <p>Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed, die von 2014 bis 2022 in 196 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Asien und Osteuropa durchgeführt wurde.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (plattenepithelial vs. nicht plattenepithelial), PD-L1-Expression ($\geq 50\%$ vs. 1 bis 49 %) und geografischer Region (Ostasien vs. nicht Ostasien), 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert.</p> <p>Die Wahl der Behandlungsoption im Vergleichsarm (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) erfolgte patientenindividuell durch das ärztliche Prüfpersonal vor Randomisierung, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Nach mindestens 4 Zyklen war</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>In der Studie EMPOWER-Lung 3, die zur Nutzenbewertung von Cemiplimab herangezogen wird, konnte der Prüfarzt den Patienten jedoch mit Paclitaxel und Cisplatin behandeln, wenn er diese Kombination als die am besten geeignete Option für den Patienten erachtete. Somit ergibt sich, dass die Patienten, die Carboplatin und (nab-)Paclitaxel erhalten haben, auch gemäß der Einschätzung des Prüfarztes für diese Kombination geeignet sind, anderenfalls hätte der Arzt die Möglichkeit gehabt, den Patienten mit Cisplatin und (nab-)Paclitaxel zu behandeln. Dies entspricht der aktuellen S3-Leitlinie, die den Behandelnden die freie Therapiewahl bezüglich der Platinkomponente ermöglicht (AWMF 2023).</p> <p>Hinsichtlich der für den indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 für Cemiplimab und den KEYNOTE-Studien für Pembrolizumab ist somit sichergestellt, dass alle betrachteten Patienten für die jeweilige Behandlungsoption gemäß der Einschätzung des Prüfarztes geeignet sind. Daher ist ein unverzerrter adjustierter indirekter Vergleich hinsichtlich der Patientenpopulationen und der Wahl der Therapieoption aus dem jeweiligen TPC-Arm möglich.</p> <p>Zusätzlich sollte die Wahl der Platinkomponente einer Kombinationschemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum keine relevante Auswirkung auf die Interpretation des adjustierten indirekten Vergleichs haben. Mehrere publizierte Meta-Analysen haben die Wirksamkeit von platinhaltigen Kombinationen mit einem Drittgenerationszytostatikum untereinander und gegenüber Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien mit Zytostatika der zweiten Generation untersucht (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Diese kommen zu dem Schluss, dass die platinbasierten</p> | <p>für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.</p> <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse von 2 Teilpopulationen zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulationen der KEYNOTE 042 umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed. Zum anderen werden Analysen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel vorgelegt. Diese Analysen basieren auf den Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448.</p> <p><u>Zu den indirekten Vergleichen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem und nicht-plattenepithelialem NSCLC.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Kombinationstherapien mit einem Drittgenerationszytostatikum hinsichtlich der Wirksamkeit den Einzelwirkstoffen und Kombinationstherapien mit Zytostatika der zweiten Generation überlegen sind, es jedoch zwischen den einzelnen platinhaltigen Kombinationen mit einem Drittgenerationszytostatikum lediglich geringe Unterschiede gibt (Baggstrom 2007; Goffin 2010). Der Stellenwert der platinhaltigen Kombinationstherapien in der Erstlinienbehandlung des NSCLC wird durch die Tatsache unterstrichen, dass bis zur Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie diese CTx-Kombinationen die ZVT im AWG waren. Erst der Vorteil, der für Pembrolizumab gegenüber den platinhaltigen Kombinationstherapien nachgewiesen werden konnte, und die entsprechende eindeutige Positionierung von Pembrolizumab in aktuellen Leitlinien, hat dazu geführt, dass platinhaltige Kombinationstherapien mit einem Drittgenerationszytostatikum nicht länger in der ZVT aufgeführt werden.</p> <p><u>Behandlungszeiten, Beobachtungszeiten und Folgetherapien</u></p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG waren die fehlenden Angaben zu Behandlungszeiten für die herangezogenen KEYNOTE-Studien und die fehlenden Angaben zu den Beobachtungszeiten und Folgetherapien für die Studie EMPOWER-Lung 3 und die herangezogenen KEYNOTE-Studien. Angaben für die KEYNOTE-Studien waren in den zitierten Quellen enthalten, wurden aber nicht in das Dossier übertragen. Angaben zu konkreten Folgetherapien der KEYNOTE-Studien liegen nicht vor.</p> | <p>Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt. In den Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich. Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, schränkt der pharmazeutische Unternehmer diese unterschiedlichen Chemotherapieregime daher auf einzelne Therapieoptionen ein:</p> <p>Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC werden vom pharmazeutischen Unternehmer die Brückenkomparatoren Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin herangezogen und jeweils die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 betrachtet. Die Ergebnisse der KEYNOTE-Studien zur Pembrolizumab Monotherapie-Vergleichstherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit plattenepithelalem NSCLC wird vom pharmazeutischen Unternehmer der Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin herangezogen und jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 042 betrachtet.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wiederum nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die Angaben zu den Behandlungszeiten und Beobachtungszeiten sowie die verfügbaren Daten zu den Folgetherapien wurden für die Stellungnahme tabellarisch im Appendix zusammengefasst.</p> <p><u>Einschränkung der Teilpopulation der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 führen zu keiner Limitation in der Vergleichbarkeit der Patienten</u></p> <p>Mit den beiden zur Ableitung des Zusatznutzens in Fragestellung 2 herangezogenen Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 (Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen) liegen Daten aus hinreichend vergleichbaren Studien vor, um einen interpretierbaren adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. durchführen zu können. Die Ähnlichkeit der beiden Studien mit der Studie EMPOWER-Lung 3 hinsichtlich der Gesamtpopulation lässt auch den Rückschluss zu, dass die im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleiches herangezogenen Teilpopulationen eine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen. Ein entsprechender Nachweis kann nicht für die KEYNOTE-Studien erbracht werden, da für die Subgruppen PD-L1-Expression < 1 %, 1 - 49 % und ≥ 50 % keine Auswertungen der Baseline-Charakteristika und des medizinischen Hintergrunds publiziert wurden. Die Betrachtung der Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation und der Population mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % der Studie EMPOWER-Lung 3 zeigt jedoch, dass ein Herausrechnen der Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % keinen relevanten Einfluss auf die anderen Baseline-Charakteristika (Tabelle 1) und Informationen zum medizinischen Hintergrund (Tabelle 2) hat. Es ist davon auszugehen, dass dies auch</p> | <p>den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüferin oder der Prüfer die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.</p> <p>Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.</p> <p>Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>auf die Studienpopulationen und Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zutrifft.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 2 (Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen) mussten für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT die Patientenpopulationen mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % ermittelt werden, um einen zielführenden Vergleich gegenüber Cemiplimab zu ermöglichen. Aus keinem der im Anwendungsgebiet verfügbaren Nutzenbewertungsdossiers für die Wirkstoffe der ZVT konnten entsprechende Daten ermittelt werden, sodass eine Verwendung der Daten aus den jeweiligen Dossiers für den adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage kam. Für die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 liegen jedoch aus Publikationen Subgruppenergebnisse für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger CTx für Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie (KEYNOTE 187) und der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel für Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie (KEYNOTE 407) ermöglichen. Diese Subgruppenergebnisse liegen in den beiden Publikationen jeweils für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben vor. Für andere Endpunkte der beiden Studien waren keine Subgruppenanalysen verfügbar.</p> <p>Das IQWiG weist in der Dossierbewertung daraufhin, dass für die Teilpopulationen der Patienten mit 1 - 49 % der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Ähnlichkeit der beiden Studien mit der Studie EMPOWER-Lung 3</p> | <p>Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregimen und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. So wurden in den KEYNOTE-Studien durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation zwischen 34 % und 43 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.</p> <p>In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.</p> <p>Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>vorliegen. Für beide Studien wurden die Baseline-Charakteristika und die Informationen zum medizinischen Hintergrund im Rahmen von zwei Nutzenbewertungen ausführlich für die Gesamtpopulation dargestellt (Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447 und Vorgangsnummer 2019-04-01-D-448), es wurden jedoch keine entsprechenden Informationen für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % dargestellt. Die Baseline-Charakteristika und Informationen zum medizinischen Hintergrund für die Gesamtpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 sind hinreichend vergleichbar, Informationen für die relevanten Teilpopulationen liegen jedoch nicht vor.</p> <p>Eine entsprechende Gegenüberstellung der Baseline-Charakteristika und der Informationen zum medizinischen Hintergrund für alle Patienten (inklusive der Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %) und der Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 1 % konnte für die Studie EMPOWER-Lung 3 durchgeführt werden (Tabelle 1, Tabelle 2).</p> | <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression ≥ 50 % ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

Tabelle 1: Demografische Charakterisierung der Studienpopulationen (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Kategorie | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | |
|--|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|
| | PD-L1 ≥ 1 % (N=217) | PD-L1 ge sa mt (N=312) | PD-L1 ≥ 1 % (N=110) | PD-L1 ge sa mt (N=154) |
| Alter (Jahre) | | | | |
| MW (StD) | 61,2 (9,51) | 61,8 (9,09) | 60,9 (9,21) | 61,8 (9,21) |
| Median | 63,0 | 63,0 | 62,0 | 63,0 |
| Min : Max | 25 : 82 | 25 : 82 | 34 : 84 | 34 : 84 |
| Altersgruppe (Jahre), n (%) | | | | |
| < 65 | 129 (59,4) | 184 (59,0) | 74 (67,3) | 94 (61,0) |
| ≥ 65 | 88 (40,6) | 128 (41,0) | 36 (32,7) | 60 (39,0) |
| Geschlecht, n (%) | | | | |
| Männlich | 185 (85,3) | 268 (85,9) | 88 (80,0) | 123 (79,9) |
| Weiblich | 32 (14,7) | 44 (14,1) | 22 (20,0) | 31 (20,1) |
| Abstammung, n (%) | | | | |
| Weiß | 185 (85,3) | 267 (85,6) | 101 (91,8) | 138 (89,6) |
| Asiatisch | 32 (14,7) | 45 (14,4) | 9 (8,2) | 16 (10,4) |
| Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%) | | | | |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 216 (99,5) | 311 (99,7) | 106 (96,4) | 149 (96,8) |
| Nicht berichtet | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 4 (3,6) | 5 (3,2) |
| Geografische Region, n (%) | | | | |
| Europa | 187 (86,2) | 270 (86,5) | 101 (91,8) | 138 (89,6) |
| Asien | 30 (13,8) | 42 (13,5) | 9 (8,2) | 16 (10,4) |
| Körpergewicht (kg) | | | | |
| MW (StD) | 72,8 (16,28) | 73,1 (16,14) | 72,9 (14,32) | 72,3 (14,50) |
| Median | 70,0 | 71,0 | 71,0 | 71,0 |
| Min : Max | 38,5 : 134,2 | 38,5 : 163,2 | 48,5 : 115,0 | 38,0 : 115,0 |
| Körpergröße (cm) | | | | |
| MW (StD) | 170,2 (8,17) | 170,4 (8,03) | 170,3 (8,34) | 169,8 (8,33) |
| Median | 170,0 | 171,0 | 170,0 | 170,0 |
| Min : Max | 150,0 : 190,0 | 150,0 : 190,0 | 150,0 : 191,0 | 150,0 : 191,0 |

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 407 auf der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein.

Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3

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

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

Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % vorgelegt. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit werden die Patientenpopulationen für den adjustierten

| | | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|
| BMI (kg/m ²) | | | | |
| MW (StD) | 25,1 (4,99) | 25,1 (5,08) | 25,1 (4,49) | 25,1 (4,64) |
| Median | 24,5 | 24,8 | 24,4 | 24,5 |
| Min : Max | 15,0 : 43,4 | 15,0 : 56,5 | 16,6 : 38,9 | 14,7 : 38,9 |
| ECOG-PS, n (%) | | | | |
| 0 | 38 (17,5) | 51 (16,3) | 15 (13,6) | 18 (11,7) |
| 1 | 178 (82,0) | 259 (83,0) | 94 (85,5) | 134 (87,0) |
| Fehlend | 1 (0,5) | 2 (0,6) | 1 (0,9) | 2 (1,3) |
| Raucherstatus, n (%) | | | | |
| Aktiver Raucher | 114 (52,5) | 173 (55,4) | 53 (48,2) | 75 (48,7) |
| Ehemaliger Raucher | 72 (33,2) | 96 (30,8) | 40 (36,4) | 55 (35,7) |
| Nie-Raucher | 31 (14,3) | 43 (13,8) | 17 (15,5) | 24 (15,6) |
| BMI: Body Mass Index; CTx: Platinbasierte Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>) Quelle: Regeneron 2023 | | | | |

Tabelle 2: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation (Teil 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Kategorie | Cemiplimab/CTx | | Placebo/CTx | |
|------------------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | PD-L1 ≥ 1 % (N=217) | PD-L1 gesamt (N=312) | PD-L1 ≥ 1 % (N=110) | PD-L1 gesamt (N=154) |
| Histologie/Zytologie, n (%) | | | | |
| Plattenepithel | 95 (43,8) | 133 (42,6) | 51 (46,4) | 67 (43,5) |
| Nicht-Plattenepithel | 122 (56,2) | 179 (57,4) | 59 (53,6) | 87 (56,5) |
| Adenokarzinom | 116 (53,5) | 168 (53,8) | 55 (50,0) | 81 (52,6) |
| Großzelliges Karzinom | 1 (0,5) | 2 (0,6) | 3 (2,7) | 4 (2,6) |
| Nicht weiter spezifiziert | 5 (2,3) | 9 (2,9) | 1 (0,9) | 2 (1,3) |
| Lokalisation der Metastasen, n (%) | | | | |
| Lunge | 177 (81,6) | 258 (82,7) | 88 (80,0) | 123 (79,9) |
| | 31 (14,3) | 49 (15,7) | 18 (16,4) | 23 (14,9) |

indirekten Vergleich zusätzlich hinsichtlich des verabreichten Chemotherapieregimes eingeschränkt, womit sich für die Analyse 2 Teilpopulationen ergeben. Bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden nur Patientinnen und Patienten, denen vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurde, in den Analysen berücksichtigt (53 vs. 22 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zugeteilt wurde, berücksichtigt (9 vs. 23 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm)

Beschreibung der Studie KEYNOTE 189

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

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

Insgesamt wurden, stratifiziert nach der Platinkomponente (Cisplatin / Carboplatin), der PD-L1-Expression (≥ 1 % / < 1 %) und dem Raucherstatus (nie / ehemals und aktiv), 616 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt.

| Allgemeine Anmerkung | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------|------------|------------|-----------|------------|---|
| Leber | 39 (18,0) | 59 (18,9) | 32 (29,1) | 41 (26,6) | <p>Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüffarzt.</p> <p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 1. präspezifizierten Interimsanalyse vom 08.11.2017 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> <p>Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 189 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 vorgelegte.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 407</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 407 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer</p> |
| Knochen | 42 (19,4) | 66 (21,2) | 22 (20,0) | 28 (18,2) | |
| Nebennieren | 15 (6,9) | 24 (7,7) | 6 (5,5) | 7 (4,5) | |
| Gehirn | 162 (74,7) | 236 (75,6) | 91 (82,7) | 124 (80,5) | |
| Intrathorakale Lymphknoten | 65 (30,0) | 80 (25,6) | 34 (30,9) | 45 (29,2) | |
| Andere Lymphknoten | | | | | |
| Tumorstadium bei Screening, n (%) | | | | | |
| Lokal fortgeschritten | 20 (9,2) | 30 (9,6) | 15 (13,6) | 20 (13,0) | |
| IIIB | 10 (4,6) | 15 (4,8) | 2 (1,8) | 4 (2,6) | |
| IIIC | | | | | |
| Metastasiert | 187 (86,2) | 267 (85,6) | 93 (84,5) | 130 (84,4) | |
| IV | | | | | |
| PD-L1-Expression, n (%) ^a | | | | | |
| < 1 % | NA | 95 (30,4) | NA | 44 (28,6) | |
| 1 - 49 % | 114 (52,5) | 114 (36,5) | 61 (55,5) | 61 (39,6) | |
| $\geq 50\%$ | 103 (47,5) | 103 (33,0) | 49 (44,5) | 49 (31,8) | |
| T-Stadium bei Screening, n (%) | | | | | |
| TX | 5 (2,3) | 6 (1,9) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| T0 | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| T1 | 11 (5,1) | 13 (4,2) | 3 (2,7) | 5 (3,2) | |
| T1a | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| T1b | 4 (1,8) | 4 (1,3) | 3 (2,7) | 3 (1,9) | |
| T1c | 5 (2,3) | 8 (2,6) | 2 (1,8) | 2 (1,3) | |
| T2 | 13 (6,0) | 15 (4,8) | 10 (9,1) | 15 (9,7) | |
| T2a | 12 (5,5) | 20 (6,4) | 4 (3,6) | 7 (4,5) | |
| T2b | 11 (5,1) | 17 (5,4) | 4 (3,6) | 7 (4,5) | |
| T3 | 49 (22,6) | 66 (21,2) | 20 (18,2) | 32 (20,8) | |
| T4 | 105 (48,4) | 160 (51,3) | 63 (57,3) | 82 (53,2) | |
| Fehlend | 0 (0,0) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| N-Stadium bei Screening, n (%) | | | | | |
| NX | 6 (2,8) | 6 (1,9) | 3 (2,7) | 4 (2,6) | |
| | 27 (12,4) | 43 (13,8) | 10 (9,1) | 18 (11,7) | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|------------|------------|-----------|------------|---|
| N0 | 21 (9,7) | 30 (90,6) | 6 (5,5) | 9 (5,8) | <p>carboplatinbasierten Chemotherapie, die in 125 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, durchgeführt wird.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliale, metastasiertem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden und durften keine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 12 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie (Paclitaxel / nab-Paclitaxel), PD-L1-Expression (< 1 % / ≥ 1 %) und geografischer Region (Ostasien / nicht Ostasien), 559 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 278) oder ausschließlich einer carboplatinbasierten Chemotherapie (N = 281) zugeteilt.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum kompletten Ansprechen, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 2. präspezifizierten Interimsanalyse vom 03.04.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> |
| N1 | 94 (43,3) | 130 (41,7) | 49 (44,5) | 73 (47,4) | |
| N2 | 69 (31,8) | 102 (32,7) | 42 (38,2) | 50 (32,5) | |
| N3 | 0 (0,0) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Fehlend | | | | | |
| M-Stadium bei Screening, n (%) | 30 (13,8) | 45 (14,4) | 16 (14,5) | 22 (14,3) | |
| M0 | 187 (86,2) | 266 (85,3) | 94 (85,5) | 132 (85,7) | |
| M1 | 63 (29,0) | 88 (28,2) | 23 (20,9) | 40 (26,0) | |
| M1a | 52 (24,0) | 71 (22,8) | 19 (17,3) | 25 (16,2) | |
| M1b | 71 (32,7) | 105 (33,7) | 51 (46,4) | 66 (42,9) | |
| M1c | 1 (0,5) | 2 (0,6) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| M1 nicht spezifiziert | 0 (0,0) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Fehlend | | | | | |
| Vorherige Krebstherapie (systemische Therapie, Operation ^a oder Strahlentherapie), n (%) | 38 (17,5) | 55 (17,6) | 14 (12,7) | 16 (10,4) | |
| Vorherige systemische antineoplastische Therapie, n (%) | 4 (1,8) | 6 (1,9) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| Therapiesetting, n (%) | | | | | |
| Adjuvant | 3 (1,4) | 5 (1,6) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| Andere | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Therapieregime, n (%) | | | | | |
| Cisplatin | 4 (1,8) | 6 (1,9) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| Etoposid | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Gemcitabin | 1 (0,5) | 1 (0,3) | 1 (0,9) | 1 (0,6) | |
| Vinorelbin | 2 (0,9) | 4 (1,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Vorherige tumorbedingte Operationen ^b , n (%) | 13 (6,0) | 17 (5,4) | 5 (4,5) | 5 (3,2) | |
| Vorherige tumorbedingte Strahlentherapie, n (%) | 27 (12,4) | 40 (12,8) | 9 (8,2) | 11 (7,1) | |

| Allgemeine Anmerkung | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|-------------|-------------|------------|------------|---|
| Zeit zwischen initialer Diagnose und Randomisierung (Monate) ^b | 3,8 (12,80) | 3,3 (10,84) | 2,3 (4,49) | 2,2 (3,85) | <p>Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-448 vorgelegte.</p> <p><u>Zu den indirekten Vergleichen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale NSCLC.</p> <p>Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt:</p> <p>Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer den Brückenkomparator Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 189 heran.</p> <p>Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer</p> |
| MW (StD) | 1,5 | 1,5 | 1,4 | 1,4 | |
| Median | 0,6 : 152,0 | 0,0 : 152,0 | 0,5 : 34,6 | 0,5 : 34,6 | |
| Min : Max | | | | | |
| <p>a: ohne diagnostische Prozeduren. b. Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: Regeneron 2023</p> | | | | | |
| <p>Das Herausnehmen der Patienten mit einer PD-L1-Expression von $< 1\%$ hat auf die restlichen Baseline-Charakteristika und die Informationen zum medizinischen Hintergrund keinen relevanten Einfluss, die prozentuale Verteilung ist unter den anderen Baseline-Charakteristika und Informationen zum medizinischen Hintergrund weitestgehend gleichgeblieben.</p> <p>Da das Herausnehmen der Patienten mit einer PD-L1-Expression von $< 1\%$ auf die restlichen Baseline-Charakteristika und die Informationen zum medizinischen Hintergrund der Studie EMOPWER-Lung 3 keinen relevanten, verzerrenden Einfluss hat, ist davon auszugehen, dass dies bei den beiden ausreichend großen RCTs KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 ebenfalls der Fall ist und auch bei diesen beiden Studien sich höchstens zufällige Verschiebungen in einzelnen Baseline-Charakteristika oder Informationen zum medizinischen Hintergrund ergeben. Daher ist die Annahme gerechtfertigt, dass die Vergleichbarkeit der Gesamtpopulationen der</p> | | | | | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Studien EMPOWER-Lung 3 und KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 407 sich auf die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Teilpopulationen übertragen lässt.</p> <p><u>Einschränkung der für die Ableitung des Zusatznutzen herangezogenen Endpunkte auf das Gesamtüberleben</u></p> <p>Die Ableitung des Zusatznutzens für Cemiplimab in beiden Fragestellungen basierend auf dem Gesamtüberleben ist sachgerecht. Bei anderen onkologischen Verfahren hat sich gezeigt, dass dies der einzige Endpunkt bei indirekten Vergleichen ist, der vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde. Andere Endpunkte für Morbidität und Lebensqualität wurden als zu hoch verzerrt eingeschätzt, um für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen zu werden (G-BA 2022). Aufgrund dessen wurde im Dossier auf die Darstellung hochverzerrter Endpunkte, die nicht bewertungsrelevant sind, verzichtet und nur das Gesamtüberleben dargestellt.</p> <p>In keiner der vier betrachteten Teilpopulationen standen weitere unverzerrte und damit bewertungsrelevante Endpunkte zur Verfügung. Bei Fragestellung 1 (Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen) ist dies auf methodische Unterschiede zwischen den Studien EMPOWER-Lung 3 und den Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zurückzuführen. Während EMPOWER-Lung 3 eine verblindete RCT ist, haben die beiden KEYNOTE-Studien ein offenes Studiendesign. Da die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 ein offenes Studiendesign haben, werden alle Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit als potenziell hoch verzerrt betrachtet. Auf die</p> | <p>den Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 407 heran.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüffärztin oder der Prüffarzt die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.</p> <p>Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.</p> <p>Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>verblindet durchgeführte Studie EMPOWER-Lung 3 trifft das nicht zu, sodass für die Cemiplimab-Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für diese Endpunkte niedrig ist. Bei adjustierten indirekten Vergleichen, bei denen die Daten aus Studien mit einem offenen Studiendesign herangezogen werden, wurden diese Endpunkte vom IQWiG als zu verzerrt betrachtet, als dass sie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden könnten (IQWiG 2019a, 2019b).</p> <p>Bei Fragestellung 2 (Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen) musste auf publizierte Daten für die beiden Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 zurückgegriffen werden, da nur in diesen Publikationen Subgruppenanalysen für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % veröffentlicht wurden. Entsprechende Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte als Gesamtüberleben liegen, bis auf Progressionsfreies Überleben, aus den Publikationen jedoch nicht vor. Die in den Nutzenbewertungen veröffentlichten Daten zu den Endpunkten sind wiederum nicht für den adjustierten indirekten Vergleich geeignet, da in den Nutzenbewertungen auch Patienten mit einer PD-L1-Expression von < 1 % berücksichtigt werden. Diese Patienten sind im Label von Cemiplimab nicht enthalten.</p> <p>Angaben zu den anderen Endpunkten wurden bei der Darstellung des Nutzens von Cemiplimab gegenüber platinbasierter CTx in Abschnitt 4.3.1 des Dossiers gezeigt. Diese Daten lassen keine Aussage zum Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der ZVT zu, sind jedoch geeignet, eine Abschätzung der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Anwendungsgebiet zu verdeutlichen.</p> | <p>haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.</p> <p>Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregime und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. So wurden in der KEYNOTE-Studie 407 durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation 23 % der Patientinnen und Patienten und in der KEYNOTE 189 48 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.</p> <p>Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie adressiert die Patientenpopulation b) zudem Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ bis < 50 %. Die Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind, belaufen sich jedoch in der Studie KEYNOTE 189 auf 49 % vs. 52 % und in der Studie KEYNOTE 407 auf 45 % vs. 50 % im Interventions- vs. Vergleichsarm.</p> <p>In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Im Appendix zur Stellungnahme werden zusätzlich die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber den verfügbaren, durch das offene Studiendesign der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 jedoch hochverzerrten, Endpunkten dargestellt. Beim adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der Meta-Analyse von KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie werden die Analysen zu PFS, den PRO-Endpunkten und den unerwünschten Ereignissen dargestellt. Demgegenüber liegen beim adjustierten indirekten Vergleich gegenüber den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 042 bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie ausschließlich Analysen zu PFS und den Unerwünschten Ereignissen vor, da im Rahmen der Studie KEYNOTE 042 keine PRO-Endpunkte erhoben wurden. Bei den adjustierten indirekten Vergleichen gegenüber den doppelt-verblindeten Studien KEYNOTE 189 (nicht-plattenepitheliale Histologie) und KEYNOTE 407 (plattenepitheliale Histologie) werden die Analysen zu PFS dargestellt. Dies ist der einzige neben dem Endpunkt Gesamtüberleben verfügbare Endpunkt für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 %.</p> <p>Fazit: Im Rahmen der Stellungnahme konnten aus Sicht von Sanofi alle relevanten Kritikpunkte des IQWiG an der Interpretierbarkeit der präsentierten adjustierten indirekten Vergleiche adressiert und entkräftet werden. Somit ist eine Ableitung des Zusatznutzens anhand der Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche, wie sie im Nutzendossier für Cemiplimab berichtet wurde, möglich und</p> | <p>Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, insbesondere da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.</p> <p>Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>sachgerecht. In der Gesamtschau ergibt sich für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, basierend auf den Ergebnissen der indirekten Vergleiche nach Bucher et al. ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für Patienten mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich des primären Studienendpunktes Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit CTx. Für die Teilpopulation mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie ergab sich kein bewertungsrelevanter Unterschied zwischen den Therapien. Allerdings beruht dieser Vergleich auf der Teilpopulationen mit den wenigsten Patienten. In den adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49% und nicht-plattenepithelialer sowie plattenepithelialer Histologie zeigten sich numerische Vorteile hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben. Die herangezogenen Studien sind methodisch hochwertig, gut vergleichbar und weisen auf Studienebene ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Die im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereichten zusätzlichen Auswertungen und Daten ändern nichts am Ausmaß des Zusatznutzens sowie an der Aussagekraft und Ergebnissicherheit.</p> | <p>Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| S. I.26- I.28; S. II.17/ II.18; S. II.27 | <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG erwähnt, dass bei der im Dossier vom pU angeführte ZVT für Fragestellung 1 und 2 in einzelnen Punkten von der vom G-BA bestimmten ZVT abgewichen wurde.</p> <p>Zudem merkt es im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten an, dass für die vom G-BA als ZVT-Optionen angeführten platinbasierten Chemotherapien Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten gemacht wurden.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Es ist nicht nachvollziehbar, wieso platinbasierte CTx als ZVT-Option nach wie vor für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen angeführt wird.</p> <p>Studien zeigen erhebliche Wirksamkeitsvorteile der Immun(chemo)therapien gegenüber platinbasierten</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 ff.:</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>[...]</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bis < 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|---|
| | <p>CTx. Dies geben auch die nationalen und internationalen Leitlinien zum NSCLC wieder, welche innerhalb der letzten Jahre durchweg erneuert wurden. Für die Erstlinientherapie von Patienten mit NSCLC ohne vorliegende Aberrationen wird bei Eignung für eine Immuntherapie einheitlich der Einsatz von ICI als Kombinationstherapien mit platinbasierter CTx oder als Monotherapie empfohlen (AWMF 2023). Reine platinbasierter CTx sind als Therapiestandard veraltet. Deren Einsatz wird laut dem Therapiealgorithmus der deutschen S3-Leitlinie nur noch im Falle einer Kontraindikation gegen eine Immuntherapie empfohlen (AWMF 2023). Dies wird auch in der klinischen Praxis umgesetzt: Wenn Patienten für eine Immun(chemo)therapie geeignet sind, erhalten sie diese hochwirksame Therapieoption unter Berücksichtigung der Tumorhistologie und PD-L1-Expression der Tumorzellen und ungeachtet anderer Faktoren, wie z. B. dem ECOG Performance Status. Die Patienten im Anwendungsgebiet der Immunchemotherapie Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx müssen ebenfalls für eine Immuntherapie geeignet sein. Damit ist die reine platinbasierte CTx keine Therapieoption für diese</p> | <p>Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|---|--|
| | <p>Patienten und als ZVT-Option für Patienten im Anwendungsgebiet der Cemiplimab-Kombinationstherapie nicht geeignet.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Änderung der vom G-BA festgelegten ZVT für Patienten mit einer PD-L1-Expression in 1 - 49 %: Streichung der im Anwendungsgebiet veralteten Therapieoptionen Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel. Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Jahrestherapiekosten.</p> | <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der aktuellen schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|--|
| | | <p>Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere,</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| | | |
|-----------------|---|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | | alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. [...] |
| S. I.56 | <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Der pU stellt jedoch keinerlei Überlegungen dazu an, die Ergebnisse der beiden indirekten Vergleiche entsprechend der Fragestellung des G-BA zusammenzufassen.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Aufteilung und separate Bewertung der vier Teilpopulationen ergibt sich aus den beiden Fragestellungen und der für plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Histologie unterschiedlichen Datenlage in Fragestellung 1 (Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 50\%$) sowie den lediglich für bestimmte Histologien empfohlenen ZVT-Optionen in Fragestellung 2 (Patienten mit einer PD-L1-</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|---|---|
| | <p>Expression der Tumorzellen von 1 - 49 %). Die vier Teilpopulationen sind klinisch eindeutig definiert, sodass eine getrennte Bewertung der vorgelegten Evidenz in jeder Teilpopulation sachgerecht ist. Eine nachträgliche statistische Zusammenfassung der Teilpopulationen für Fragestellung 1 wird durch den Umstand erschwert, dass lediglich für KEYNOTE 042 bewertbare Daten zu beiden Teilpopulationen vorliegen. Bei Fragestellung 2 ist eine nachträgliche statistische Zusammenfassung der beiden Teilpopulationen nicht möglich, da unterschiedliche ZVT-Optionen zur Ableitung des Zusatznutzens gewählt wurden.</p> <p>Da getrennte Bewertungen der Evidenz nach PD-L1-Expression und Histologie im Anwendungsgebiet außerdem üblich sind, ist eine nachträgliche Zusammenfassung der Ergebnisse der Analysen auch nicht notwendig, insbesondere da auch für viele andere bewertete Wirkstoffe im Anwendungsgebiet keine zusammenfassenden Bewertungen vorliegen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| S. II.17/ II.18; S. II.20- II.22; S. II.23- II.28 | <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG schätzt die Größenordnung der Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT als plausibel ein. Folgende Punkte merkt es zu den im Dossier dargestellten Jahrestherapiekosten an:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % wurden für die ZVT Optionen Atezolizumab, Atezolizumab + Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin, Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin, Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum, sowie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel keine Angaben zu den Jahrestherapiekosten gemacht.2. Es fallen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die nicht berücksichtigt wurden. Die Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen können abweichen.3. Für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie sowie für Pembrolizumab in | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|--|
| | <p>Kombination mit platinbasierter Chemotherapie fallen unter Annahme einer Behandlung mit den entsprechenden Chemotherapie-Komponenten über das gesamte Jahr höhere Jahrestherapiekosten an.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Zu 1.: Der G-BA listet für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % die ZVT-Optionen Atezolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter CTx auf. Bei der Dossierbewertung für Atezolizumab als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter CTx hatte der G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber platinbasierter CTx abgeleitet, während für Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx, sowie für Nivolumab mit Ipilimumab und platinbasierter CTx ein Zusatznutzen gegenüber platinbasierter CTx bestätigt wurde. Unter Berücksichtigung von Kriterium 3 zur ZVT-Ableitung gemäß G-BA wurden die Atezolizumab-Therapien deshalb von Sanofi im Dossier nicht als ZVT-Option für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % angeführt. Die Angaben zu den</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Jahrestherapiekosten der Atezolizumab-Therapien sind im Dossier dennoch bereits im Rahmen der Darstellung der Jahrestherapiekosten für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ enthalten und können für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % übernommen werden.</p> <p>Sanofi sieht platinbasierte CTx nicht als ZVT-Option im Anwendungsgebiet. Es ist nicht nachvollziehbar, wieso diese Therapie nach wie vor für die Patientenpopulation mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und ECOG Performance Status 2 angeführt wird (siehe vorherigen spezifischen Aspekt).</p> <p>Zu 2.: Die vom IQWiG angemerkten Kosten der nicht-berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie die möglicherweise abweichenden Kosten für die Erstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind marginal. Die Auswirkungen auf die im Dossier angeführten Jahrestherapiekosten der jeweiligen Therapien sind äußerst gering.</p> <p>Zu 3.: Aus Sicht von Sanofi ist, basierend auf entsprechenden Aussagen klinischer Experten, die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Cemiplimab bzw. Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|---|
| | <p>CTx unter Berücksichtigung von vier Zyklen platinbasierte CTx korrekt. Mit der Ausnahme von Pemetrexed werden die CTx-Komponenten in der klinischen Praxis nicht über ein ganzes Jahr verabreicht. In der Regel ist die Behandlungsdauer sogar noch kürzer als im Dossier angeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Jahrestherapiekosten.</p> | |
| S. II.12 S. II.15 | <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG liegt bei der Einschätzung der Patientenzahl eine Unterschätzung vor, da eine differenzierte Betrachtung der Patienten, die aus den Vorjahren progredient werden, fehlt.</p> | |

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|--|--|
| | <p>Stellungnahme:</p> <p>Der inzidenzbasierte Ansatz, der im Dossier gewählt wurde, ist epidemiologisch plausibel. Sehr lange Remissionen liegen üblicherweise nicht vor, sodass eine Abschätzung der Zahl der Patienten im Anwendungsgebiet über die Inzidenz unter Vernachlässigung der Patienten, die aus den Vorjahren progredient werden, hinreichend akkurat ist. Darüber hinaus würde eine entsprechende Anpassung ohne Kenntnis der Anteile aus den Vorjahren zu einer deutlichen Erhöhung der Unsicherheit führen. Es befinden sich ca. 55% der Patienten bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium – metastasiert (~50%) oder lokal fortgeschritten und nicht mehr geeignet für eine Radiochemotherapie (~5%) (Kocher 2015). Speziell im metastasierten Stadium ist die Prognose sehr ungünstig mit einer 5-Jahres Überlebensrate von unter 10 Prozent (RKI 2021).</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 22 f.:</p> <p>2.1 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten)¹⁷ als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %¹⁸ (4 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten). 2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV¹⁹. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-IIIb befinden, progredieren 37,7 % im |

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

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

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

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------|---|---|
| | <p>Eine Betrachtung der aktuellen G-BA Beschlüsse im Anwendungsgebiet zeigt, dass der G-BA, unabhängig vom Verfahren, welches der jeweilige Hersteller zur Bestimmung der Zielpopulation gewählt hatte und unabhängig von der Kritik des IQWiG, in der Beschlussfassung einen inzidenzbasierten Ansatz zur Bestimmung der Zielgröße der Patientenpopulation beim fortgeschrittenen NSCLC verwendet (G-BA 2021, 2022; IQWiG 2021a, 2021b).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Patientenzahlen.</p> | <p>Jahr 2022 in Stadium IV²⁰. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %²¹. In der Summe beträgt die Anzahl 32 017 bis 36 985 Patientinnen und Patienten.</p> <p>3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %²⁷ der Fälle durchgeführt (24 076 bis 34 964 Patientinnen und Patienten).</p> <p>4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %^{22,23}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %³². Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %²⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %²⁵. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %³². Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (20 464 bis 26 188 Patientinnen und Patienten).</p> |

20 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

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

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

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

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

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

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %³² (5 300 bis 7 568 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ der Tumorzellen 26,9 %³⁰ (5 505 bis 7 045 Patientinnen und Patienten).</p> <p>6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 18 070 bis 23 124 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 4 680 bis 6 683 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$: 4 861 bis 6 220 Patientinnen und Patienten).</p> |
| | | |

Referenzliste:

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2023. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.2 – Juli 2023*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.2.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
2. Baggstrom M. Q., Stinchcombe T. E., Fried D. B. et al. 2007. *Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis*. *Journal of thoracic oncology* 2 (9), S. 845–853.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression ≥ 50 % auf TC oder ≥ 10 % auf IC, EGFR/ALK-negativ, Erstlinie): Vom 19. November 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8040/2021-11-19_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-671_TrG.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie): Vom 20. Januar 2022*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8178/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-705_TrG.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
5. Goffin J., Lacchetti C., Ellis P. M. et al. 2010. *First-line systemic chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic review*. *Journal of thoracic oncology* 5 (2), S. 260–274.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019a. *IQWiG-Berichte – Nr. 803: Pembrolizumab (platteneitheliales NSCLC, Kombinationschemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-31: Auftrag: A19-62, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-62_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-31_v1-0.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019b. *IQWiG-Berichte-Nr. 804: Pembrolizumab (nicht platteneitheliales NSCLC, Kombinations-chemotherapie) – Addendum zum Auftrag A19-30: Auftrag: A19-61, Version: 1.0*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-61_pembrolizumab_addendum-zum-auftrag-a19-30_v1-0.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021a. *IQWiG-Berichte – Nr. 1193: Atezolizumab (NSCLC; Erstlinie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A21-69, Version: 2.0, Stand: 10.09.2021*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/694/#nutzenbewertung>, abgerufen am: 11.08.2023.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021b. *IQWiG-Berichte – Nr. 1229: Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Auftrag: A21-98, Version: 1.0, Stand: 28.10.2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4970/2021-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-705.pdf, abgerufen am: 11.08.2023.
10. Kocher F., Hilbe W., Seeber A. et al. 2015. *Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry*. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 87 (2), S. 193–200.
11. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023. *Baseline Charakteristika der Studien- und Labelpopulationen für die Stellungnahme zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113*. Data on file.
12. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 11.08.2023.

Adjustierte Indirekter Vergleiche - weitere Endpunkte

1. Teilpopulation a1 (PD-L1 \geq 50 %, Nicht-Platte)

Tabelle 3: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a |
|----------|--------------------------------------|---|--|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] ^b |
| PFS | 0,41 [0,22; 0,78] | 0,77 [0,59; 1,01] | 0,53 [0,27; 1,06] |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.
a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042
b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)
Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023

Tabelle 4: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Symptomskalen und Einzelfragen gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a |
|----------------------|--------------------------------------|---|--|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] ^b |
| Erschöpfung/Fatigue | 1,91 [0,91; 4,03] | 0,60 [0,38; 0,95] | 3,18 [1,33; 7,63] |
| Schmerz | 1,74 [0,65; 4,64] | 0,71 [0,44; 1,14] | 2,45 [0,82; 7,30] |
| Übelkeit/Erbrechen | 1,41 [0,63; 3,14] | 0,39 [0,22; 0,70] | 3,62 [1,34; 9,73] |
| Dyspnoe | 1,24 [0,50; 3,11] | 0,42 [0,23; 0,75] | 2,95 [0,99; 8,77] |
| Schlaflosigkeit | 1,63 [0,55; 4,87] | 0,44 [0,23; 0,83] | 3,70 [1,05; 13,13] |
| Appetitverlust | 1,26 [0,56; 2,81] | 0,64 [0,37; 1,09] | 1,97 [0,75; 5,20] |
| Obstipation | 1,51 [0,65; 3,53] | 0,49 [0,28; 0,86] | 3,08 [1,12; 8,50] |
| Diarrhoe | 1,90 [0,64; 5,61] | 0,56 [0,28; 1,12] | 3,39 [0,94; 12,30] |
| Finanzielle Probleme | 1,74 [0,66; 4,63] | k.A. | NE |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx^a | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie^a |
|--|---|--|---|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI]^b |
| a: Analyse der KEYNOTE 024 (keine Erhebung der Lebensqualität in Studie KEYNOTE 042) b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023 | | | |

Tabelle 5: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-LC13 aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx^a | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie^a |
|---|---|--|---|
| | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI] | HR [95 %-KI]^b |
| Husten | 1,14 [0,41; 3,18] | 0,54 [0,30; 0,98] | 2,11 [0,65; 6,89] |
| Hämoptoe | 0,50 [0,18; 1,41] | 0,35 [0,12; 1,04] | 1,43 [0,32; 6,35] |
| Dyspnoe | 1,66 [0,76; 3,61] | 0,75 [0,45; 1,25] | 2,21 [0,87; 5,62] |
| Mundschmerzen | 1,60 [0,54; 4,78] | 0,33 [0,17; 0,65] | 4,85 [1,35; 17,44] |
| Dysphagie | 3,19 [0,73; 13,91] | 0,40 [0,19; 0,85] | 7,98 [1,53; 41,66] |
| Periphere Neuropathie | 0,73 [0,33; 1,63] | 0,56 [0,32; 0,99] | 1,30 [0,49; 3,47] |
| Alopezie | 0,95 [0,44; 2,08] | 0,13 [0,06; 0,31] | 7,31 [2,36; 22,63] |
| Brustschmerzen | 1,94 [0,56; 6,77] | 0,60 [0,30; 1,21] | 3,23 [0,78; 13,48] |
| Schmerzen in Arm/Schulter | 0,97 [0,35; 2,70] | 0,92 [0,49; 1,72] | 1,05 [0,32; 3,50] |
| Andere Schmerzen | 1,19 [0,47; 3,01] | 0,81 [0,50; 1,32] | 1,47 [0,52; 4,19] |
| Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Analyse der KEYNOTE 024 (keine Erhebung der Lebensqualität in Studie KEYNOTE 042) b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-LC13: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) | | | |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|---|--|---|---|
| Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023 | | | |

Tabelle 6: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte für die Funktionsskalen gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|--|--|---|---|
| Physische Funktion | 1,06 [0,53; 2,14] | 0,58 [0,37; 0,91] | 1,83 [0,80; 4,19] |
| Rollenfunktion | 1,21 [0,54; 2,71] | 0,60 [0,36; 0,99] | 2,02 [0,78; 5,23] |
| Emotionale Funktion | 5,59 [0,73; 42,60] | 0,60 [0,33; 1,11] | 9,32 [1,12; 77,76] |
| Kognitive Funktion | 1,57 [0,71; 3,48] | 0,74 [0,45; 1,21] | 2,12 [0,83; 5,41] |
| Soziale Funktion | 2,75 [1,06; 7,13] | 0,40 [0,24; 0,69] | 6,88 [2,31; 20,44] |
| Globaler Gesundheits- status/QoL | 0,97 [0,45; 2,12] | 0,70 [0,43; 1,14] | 1,39 [0,55; 3,46] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Analyse der KEYNOTE 024 (keine Erhebung der Lebensqualität in Studie KEYNOTE 042) b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023</p> | | | |

Tabelle 7: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|-----------|--|---|---|
| UE gesamt | 1,24 [0,72; 2,16] | 0,67 [0,53; 0,84] | 1,85 [1,02; 3,36] |
| SUE | 0,97 [0,38; 2,49] | 1,57 [1,10; 2,23] | 0,62 [0,23; 1,69] |

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|---|--|---|---|
| Schwere UE ^c | 1,89 [0,83; 4,31] | 0,75 [0,56; 1,00] | 2,52 [1,05; 6,03] |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | NI | 0,82 [0,48; 1,39] | NE |

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.
a: Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042
b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.
c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3.

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); NI: Nicht interpretierbar; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se
Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023b; Sanofi 2023

2. Teilpopulation a2 (PD-L1 \geq 50 %, Platte)

Tabelle 6: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|---|--|---|---|
| PFS | 0,42 [0,22; 0,79] | 0,67 [0,45; 1,01] | 0,63 [0,29; 1,34] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Analyse der KEYNOTE 042 b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023b; Sanofi 2023</p> | | | |

Tabelle 7: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepitheliale Histologie) aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx ^a HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie ^a HR [95 %-KI] ^b |
|---|--|---|---|
| UE gesamt | 0,98 [0,55; 1,75] | 0,48 [0,33; 0,70] | 2,04 [1,02; 4,07] |
| SUE | 1,41 [0,38; 5,33] | 0,89 [0,44; 1,79] | 1,58 [0,36; 7,07] |
| Schwere UE ^c | 2,21 [0,61; 7,94] | 0,44 [0,23; 0,84] | 5,02 [1,19; 21,14] |
| UE, die zum Therapieabbruch führten | NI | 1,03 [0,39; 2,75] | NE |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Analyse der KEYNOTE 042 b: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad \geq 3. CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023b; Sanofi 2023</p> | | | |

1. Teilpopulation b1 (PD-L1 1 - 49 %, Nicht-Platte)

Tabelle 8: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a |
|--|--|---|---|
| PFS | 0,51 [0,29; 0,89] | 0,55 [0,37; 0,81] ^b | 0,93 [0,47; 1,84] |
| | | 0,53 [0,38; 0,74] ^c | 0,96 [0,50; 1,85] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. b: Daten der Publikation von Gandhi et al. zur Studie KEYNOTE 189 entnommen. c: Daten der Publikation von Rodríguez-Abreu et al. entnommen. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Gandhi 2018; Regeneron 2023b; Rodríguez-Abreu 2021; Sanofi 2023</p> | | | |

2. Teilpopulation b2 (PD-L1 1 - 49 %, Platte)

Tabelle 8: Ergebnis für den Endpunkt PFS aus RCT für indirekte Vergleiche

| Endpunkt | Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI] | Pembrolizumab/CTx vs. CTx HR [95 %-KI] | Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a |
|--|--|---|---|
| PFS | 0,59 [0,35; 0,99] | 0,56 [0,39; 0,80] ^b | 1,05 [0,56; 1,98] |
| <p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. b: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. entnommen. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>) Quelle: Paz-Ares 2018; Regeneron 2023b; Sanofi 2023</p> | | | |

Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Teilpopulationen a1 und a2

Tabelle 90: Behandlungs- und Beobachtungsdauer für Teilpopulation (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelial)

| Kategorie | R2810-ONC-16113 | | KEYNOTE 024 | | KEYNOTE 042 | |
|--|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|------------|
| | Cemiplimab/ CTx ^a | Placebo/CTx ^a | Pembrolizumab- Monotherapie | CTx | Pembrolizumab- Monotherapie | CTx |
| Behandlungsdauer (Monate) | | | | | | |
| N | 48 | 20 | 75 | 73 | 90 | 79 |
| MW (StD) | 14,3 (9,38) | 8,8 (7,08) | 7,0 (5,2) | 4,3 (3,8) | 8,1 (7,6) | 7,5 (6,7) |
| Median | 13,1 | 7,7 | 7,1 | 3,5 | 5,3 | 5,7 |
| Min : Max | 0,7 : 27,7 | 0,7 : 26,3 | 0,0 : 18,7 | 0,0 : 14,1 | 0,0 : 26,6 | 0,0 : 28,6 |
| Beobachtungsdauer (Monate) | | | | | | |
| N | 48 | 21 | 75 | 74 | 90 | 86 |
| MW (StD) | 25,9 (3,90) | 25,3 (3,26) | 9,9 (4,4) | 8,5 (3,8) | 15,1 (9,0) | 14,2 (8,8) |
| Median | 25,1 | 24,0 | 10,1 | 8,9 | 14,8 | 13,7 |
| Min : Max | 21,1 : 35,4 | 21,6 : 31,0 | 0,1 : 18,9 | 0,8 : 15,4 | 0,3 : 34,5 | 0,3 : 38,3 |
| <p>a: Eigenberechnung der Behandlungsdauer in Monaten = Behandlungsdauer in Wochen*7(Tage)*12(Monate)/365(Tage)</p> <p>Behandlungsdauer gemäß Studiendokumentation in Wochen für R2810-ONC-16113: Cemiplimab/CTx: MW (StD): 62,1 (40,66); Median (Min : Max): 56,8 (3,0 : 119,9) Placebo/CTx: MW (StD): 38,1 (30,67); Median (Min : Max): 33,5 (3,0 : 113,9)</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; NA: Nicht zutreffend (<i>not applicable</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: MSD 2019a; Regeneron 2023a</p> | | | | | | |

Tabelle 11: Behandlungs- und Beobachtungsdauer für Teilpopulation (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, plattenepithelial)

| Kategorie | R2810-ONC-16113 | | KEYNOTE 42 | |
|--|-----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------|
| | Cemiplimab/CTx ^a | Placebo/CTx ^b | Pembrolizumab-Monotherapie | CTx |
| Behandlungsdauer (Monate) | | | | |
| N | 35 | 21 | 57 | 61 |
| MW (StD) | 15,2 (9,03) | 6,2 (5,1) | 8,1 (7,8) | 3,3 (3,3) |
| Median | 14,7 | 4,9 | 6,3 | 3,5 |
| Min : Max | 1,7 : 26,8 | 0,7 : 25,0 | 0,0 : 27,3 | 0,0 : 26,8 |
| Beobachtungsdauer (Monate) | | | | |
| N | 35 | 21 | 57 | 63 |
| MW (StD) | 29,5 (2,28) | 29,3 (2,36) | 13,4 (9,2) | 10,7 (6,9) |
| Median | 29,2 | 28,8 | 13,6 | 9,0 |
| Min : Max | 26,4 : 34,3 | 26,0 : 33,9 | 0,3 : 34,7 | 0,0 : 29,2 |
| <p>a: Eigenberechnung der Behandlungsdauer in Monaten = Behandlungsdauer in Wochen*7(Tage)*12(Monate)/365(Tage)</p> <p>Behandlungsdauer gemäß Studiendokumentation in Wochen für R2810-ONC-16113: Cemiplimab/CTx: MW (StD): 65,7 (39,13); Median (Min : Max): 63,6 (7,4 : 116,0) Placebo/CTx: MW (StD): 26,7 (22,03); Median (Min : Max): 21,3 (3,0 : 108,3)</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p> <p>Quelle: MSD 2019b; Regeneron 2023a</p> | | | | |

Folgetherapie der Teilpopulationen a1 und a2

Tabelle 102: Folgetherapie für Teilpopulation a1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelial) – R2810-ONC-16113

| Folgetherapie | R2810-ONC-16113 | |
|---|------------------------|---------------------|
| | Cemiplimab/CTx N=48 | Placebo/CTx N=21 |
| Anzahl Patienten mit Folgetherapie, n (%) | 6/48 (12,5) | 7/21 (33,3) |
| Strahlentherapie | 1 (2,1) | 0 (0,0) |
| Immuntherapie | 1 (2,1) | 6 (28,6) |
| Atezolizumab | 1 (2,1) | 2 (9,5) |
| Nivolumab | 0 (0,0) | 3 (14,3) |
| Pembrolizumab | 0 (0,0) | 1 (4,8) |
| Chemotherapie | 4 (8,3) | 1 (4,8) |
| Carboplatin | 2 (4,2) | 0 (0,0) |
| Pemetrexed | 2 (4,2) | 0 (0,0) |
| Docetaxel | 1 (2,1) | 0 (0,0) |
| Paclitaxel | 1 (2,1) | 0 (0,0) |
| Bevacizumab, Carboplatin, Paclitaxel | 0 (0,0) | 1 (4,8) |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: Regeneron 2023c | | |

Tabelle 13: Folgetherapie für Teilpopulation a1 (PD-L1-Expression $\geq 50\%$, nicht-plattenepithelial) – KEYNOTE-Studien

| Folgetherapie | KEYNOTE 024 | | KEYNOTE 042 | | Meta-Analyse KN 024 und KN 042 | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Pembro- Mono | CTx | Pembro- Mono | CTx | Pembro- Mono | CTx |
| n/N (%) | 34/75 (45,3) | 53/74 (71,6) | 71/90 (78,9) | 68/86 (79,1) | 105/165 (63,6) | 121/160 (75,6) |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; KN: KEYNOTE-Studien; Mono: Monotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; Pembro: Pembrolizumab Quelle: MSD 2019a | | | | | | |

Tabelle 14: Folgetherapie für Teilpopulation a2 (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepithelial)
– R2810-ONC-16113

| Folgetherapie | R2810-ONC-16113 | |
|---|------------------------|---------------------|
| | Cemiplimab/CTx N=35 | Placebo/CTx N=21 |
| Anzahl Patienten mit Folgetherapie, n (%) | 4/35 (11,4) | 1/21 (4,8) |
| Chemotherapie | 4 (11,4) | 0 (0,0) |
| Gemcitabin | 2 (5,7) | 0 (0,0) |
| Carboplatin, Paclitaxel | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| Docetaxel | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| Vinorelbin | 1 (2,9) | 0 (0,0) |
| Andere | 0 (0,0) | 1 (4,8) |
| Afatinib | 0 (0,0) | 1 (4,8) |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: Regeneron 2023c | | |

Tabelle 15: Folgetherapie für Teilpopulation a2 (PD-L1-Expression \geq 50 %, plattenepithelial)
– KEYNOTE-Studien

| Folgetherapie | KEYNOTE 042 | |
|---|----------------------------|--------------|
| | Pembrolizumab-Monotherapie | CTx |
| n/N (%) | 42/57 (73,7) | 58/63 (92,1) |
| CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: MSD 2019b | | |

Referenzliste

- 1. Gandhi L., Rodríguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine 378 (22), S. 2078–2092.
- 2. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 4B*. Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtplatteneithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3022/2019-03-29_Modul4B_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 02.03.2023.
- 3. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 4C*. Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3028/2019-03-29_Modul4C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
- 4. Paz-Ares L., Luft A., Vicente D. et al. 2018. *Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer*. New England Journal of Medicine 379 (21), S. 2040–2051.
- 5. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023a. *Zusatzanalysen für die Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die Stellungnahme zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.
- 6. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023b. *Zusatzanalysen für die Berechnung der Endpunkte für die Stellungnahme zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.
- 7. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023c. *Zusatzanalysen zur Folgetherapie für die Stellungnahme zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.
- 8. Rodríguez-Abreu D., Powell S. F., Hochmair M. J. et al. 2021. *Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (7), S. 881–895.
- 9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Zusatzanalysen (adjustierter indirekter Vergleich) für die Stellungnahme zur Studie R2810-ONC-16113*. Data on file.

5.2 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 10. August 2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab (Libtayo®), Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) 2023-05-01-D-935 |
| Stellungnahme von | <i>Seagen Germany GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Am 1. August 2023 wurde die Nutzenbewertung des IQWiG für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom [NSCLC], Kombination mit platinbasierter Chemotherapie), Verfahrensnummer 2023-05-01-D-935 auf der Webseite des G-BA veröffentlicht. Die Seagen Germany GmbH nimmt im Folgenden Stellung zu der initialen Nutzenbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.</p> | |
| <p>Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörungen werden regelmäßig Details oder Daten(schnitte) diskutiert, die erst mit der schriftlichen Stellungnahme vom pU eingereicht wurden. Dieses Vorgehen wird auch von Seiten der klinischen Experten regelmäßig bemängelt, da diese Daten erst mit der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden und daher den Stellungnehmern nicht in Vorbereitung der mündlichen Anhörung vorliegen. Seagen bittet den G-BA, die Möglichkeit einer zeitnahen Veröffentlichung der Stellungnahmen vor Anhörungsbeginn zu prüfen, um eine effektivere Vorbereitung und eine informierte Diskussion aller Stellungnehmer in der Anhörung zu ermöglichen.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Keine spezifischen Anmerkungen | |

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------------|
| Datum | 11. August 2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab / Libtayo® |
| Stellungnahme von | <i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| Anmerkung: | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------|---|---|
| II.12, Zeile 2 ff | <p>Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Anmerkung: „Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt ist für die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation jedoch von einer Unterschätzung auszugehen. Maßgeblich hierfür ist, dass der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 22 f.:</p> <p>1.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Für die Anzahl der deutschen Patientinnen und Patienten mit Lungenkarzinom wird die prognostizierte Inzidenz für 2022 (59 700 Patientinnen und Patienten)²⁶ als Grundlage für die Berechnungen herangezogen.</p> <p>Über folgende Rechenschritte wird diese Patientengruppe auf die Zielpopulation eingegrenzt:</p> <p>1. Der Anteil der Lungenkrebspatientinnen und -patienten mit NSCLC liegt bei 73,6 % bis 83,6 %²⁷ (4 939 bis 49 909 Patientinnen und Patienten).</p> |

²⁶ Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Stadium progredieren, vernachlässigt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von MSD führt die Hinzunahme der progredienten Patient:innen zu einer Überschätzung. Um Konsistenz zu vergangenen Verfahren zu wahren, sollte laut MSD die Patientenzahlberechnung die progredienten Patient:innen nicht mitberücksichtigen.</p> | <p>2. Davon befinden sich 46,63 % der Patientinnen und Patienten bei Erstdiagnose im Stadium IV²⁸. Von den übrigen 53,37 % der Patientinnen und Patienten, die sich in Stadium I-III B befinden, progredieren 37,7 % im Jahr 2022 in Stadium IV²⁹. Der Anteil der Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB/IIIC beträgt 4,5 % bis 6,1 %³⁰. In der Summe beträgt die Anzahl 32 017 bis 36 985 Patientinnen und Patienten.</p> <p>3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 % bis 96,1 %²⁷ der Fälle durchgeführt (24 076 bis 34 964 Patientinnen und Patienten).</p> <p>4. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation liegt bei 85,8 % - 89,7 %^{31,32}. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ALK-Translokation liegt bei 94,9 % - 98,0 %³². Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation liegt bei 0,6 % - 1,2 %³³. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit RET-Fusion liegt bei 0,6 % - 0,9 %³⁴. Der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne ROS-Translokation liegt bei 96,3 % - 98,5 %³². Insgesamt liegt der Anteil von Patientinnen und Patienten ohne EGFR-Mutation, ohne ALK-</p> |

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

29 Tumorregister München ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC Survival [online]. 2022. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sc34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf; 37,7% (für den längst möglichen Betrachtungszeitraum von 15 Jahren)

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

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

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

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

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

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Translokation, ohne BRAF-V600-Mutation, ohne RET-Fusion und ohne ROS-Translokation bei 74,9 - 85,0 % (20 464 bis 26 188 Patientinnen und Patienten).</p> <p>5. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen beträgt 25,9 % bis 28,9 %³² (5 300 bis 7 568 Patientinnen und Patienten) und einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ der Tumorzellen 26,9 %³⁰ (5 505 bis 7 045 Patientinnen und Patienten).</p> <p>6. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,3 % ergeben sich in der Erstlinientherapie 18 070 bis 23 124 Patientinnen und Patienten (PD-L1 Expression $\geq 50\%$: 4 680 bis 6 683 Patientinnen und Patienten; PD-L1 Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$: 4 861 bis 6 220 Patientinnen und Patienten).</p> |

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 18.08.2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab - Libtayo® (2023-05-01-D-935) |
| Stellungnahme von | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 01.08.2023 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Cemiplimab im folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder• Patienten mit metastasiertem NSCLC <p>(Europäische Kommission, 2023)</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2023)</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (nachfolgend BI genannt) hat von der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, European Medicines Agency) für einen Vertreter aus der Klasse der</p> | |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Tyrosinkinaseinhibitoren mit dem Wirkstoffnamen Afatinib die Marktzulassung für die Behandlung von</p> <ul style="list-style-type: none"> • epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, epidermal growth factor receptor)-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-naiven erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen; • lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Plattenepithel-Histologie, das unter oder nach Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet <p>(Europäische Kommission, 2021a) sowie für den Wirkstoff Nintedanib die Marktzulassung</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie <p>(Europäische Kommission, 2021b) erhalten.</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Cemiplimab.</p> | |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>BI begrüßt ausdrücklich die Einbindung externer Sachverständiger und Patientenvertreter in der frühen Nutzenbewertung. Es wurde ausgeführt, dass im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen eingegangen sind. Für BI stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, welche Patientenvertreter bzw. Patientenorganisationen dafür vorgesehen waren.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | |

Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Kommission. (2021a). Afatinib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 18, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [2]. Europäische Kommission. (2021b). Nintedanib - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 18, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm
- [3]. Europäische Kommission. (2023). Libtayo - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Retrieved August 18, 2023, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=n
- [4]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1605 Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Retrieved August 18, 2023, from https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6619/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-935.pdf

5.5 Stellungnahme der Eisai GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 21.08.2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab/Libtayo® Verfahrensnummer: 2023-05-01-D-935 |
| Stellungnahme von | Eisai GmbH Edmund-Rumpler-Straße 3 60549 Frankfurt am Main |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Einleitung</u></p> <p>Die Eisai GmbH vertreibt als forschendes Pharmaunternehmen Onkologika in verschiedenen Indikationen; dazu zählt auch der Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvima® (Wirkstoff Lenvatinib).</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Lenvima® umfasst:</p> <ul style="list-style-type: none">• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progressivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem differenziertem (papillärem/follikulärem/Hürthle-Zell-) Schilddrüsenkarzinom (DTC), das nicht auf eine Radiojodtherapie (RAI) angesprochen hat.“ (Eisai GmbH 2023)• „Lenvima® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder inoperablem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben.“ (Eisai GmbH 2023)• „Lenvima® ist indiziert in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt.“ (Eisai GmbH 2023) | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Im Rahmen des sog. LEAP-Studienprogrammes (Lenvatinib + Pembrolizumab) werden u.a. die folgenden Indikationserweiterungen angestrebt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in erwachsenen Patienten/innen mit fortgeschrittenem und metastasierenden nicht-plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium IV, all-comer, in der Erstlinientherapie (vorläufiges Anwendungsgebiet). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-006/E7080-G000-315/LEAP-006 läuft seit März 2019. Mit einer Einreichung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) wird im Januar 2024 gerechnet.• Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab in erwachsenen Patienten/innen mit fortgeschrittenem und metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinom Stadium IV, die zuvor mit platinhaltiger Doublet-Chemotherapie und Immuntherapie (in Kombination oder sequentiell) behandelt wurden und einen Progress haben (Zweitlinientherapie, vorläufiges Anwendungsgebiet). Die pivotale Phase-3 Studie MK-7902-008/E7080-G000-316/LEAP-008 läuft seit Juni 2019. Mit einer Einreichung bei der EMA wird im Dezember 2023 gerechnet. <p>Im Februar 2022 hat Eisai ein erstes Beratungsgespräch für die geplante Erstlinienzulassung im kleinzelligen Lungenkarzinom (LEAP-006) beim G-BA wahrgenommen. Im September 2022 hat Eisai dann auch für die geplante Zweitlinienindikation (LEAP-008) ein Beratungsgespräch beim G-BA wahrgenommen. Die Aktualisierung der S3-Leitlinie und deren</p> | |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>potenziellen Konsequenzen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie machte eine erneute G-BA Beratung für beide Therapielinien notwendig, diese wurden im Juni 2023 durchgeführt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Libtayo® lautet:</p> <p>„LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2023) <p>Aus diesem Grund sehen wir uns im Kreis der Hersteller, die von der frühen Nutzenbewertung von Cemiplimab/Libtayo® im Anwendungsgebiet nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) betroffen und somit stellungnahmeberechtigt sind.</p> <p><u>Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Berücksichtigung von Kriterium 3 zur Bestimmung der ZVT gem. Kapitel 5, § 6 VerfO des G-BA</u></p> <p>Im Bericht Nr. 1605 (A23-37) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird u.a. im Kapitel 2 (Fragestellung) die zweckmäßige Vergleichstherapie des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wiedergegeben (IQWiG 2023).</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 ff.:</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>c) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Fragestellung 1 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:</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 <u>oder</u> ○ Atezolizumab als Monotherapie <u>oder</u> ○ Cemiplimab als Monotherapie <u>oder</u> ○ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <u>oder</u> ○ 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) <u>oder</u> ○ Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> | <p>histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.</p> <p>Auch in aktuellen schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.</p> <p>In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <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) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <p>Fragestellung 2 Erstlinientherapie von erwachsenen Patientinnen und Patienten 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 (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ 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) <u>oder</u> | <p>Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1 und einem nicht plattenepithelialen NSCLC) <u>oder</u> ○ Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0–1) <u>oder</u> ○ Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed; nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) <u>oder</u> ○ Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 2) (IQWiG 2023) <p>Die Herleitung der ZVT erfolgt anhand der Kriterien gemäß Kapitel 5, § 6 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und beruht auf folgender Rationale (G-BA 2023):</p> | <p>plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in $< 50\%$ der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab,</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Der Gesetzgeber hat in § 6 (2) der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) folgende Feststellungen zur Bestimmung der ZVT getroffen (BMJV 2017):</p> <p>„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 (1) SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.“</p> <p>Gemäß § 6, 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind bei der Bestimmung der ZVT insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen (G-BA 2023):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das AWG haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören. | <p>Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorphistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Für folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen wurde durch den G-BA ein Zusatznutzen festgestellt, weshalb diese für die ZVT-Bestimmung bevorzugt herangezogen werden sollten:</p> <p>Fragestellung 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (Beschluss vom 03.08.2017, Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Beschluss vom 19.09.2019, Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) <p>Fragestellung 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie (Beschluss vom 03.06.2021, Vorgangsnummer 2020-12-15-D-629) bzw. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie (Beschluss vom 03.06.2021, Vorgangsnummer 2020-12-15-D-628) • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie (Beschluss vom 19.09.2019, Vorgangsnummer 2019-04-01-D-447) <p>Für die anderen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen hat der G-BA in der jeweiligen Nutzenbewertung keinen patientenrelevanten Nutzen festgestellt. Trotzdem nimmt der G-BA diese Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen in die ZVT mit auf und führt diese als</p> | <p>wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der aktuellen schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>gleichwertige Therapieoptionen gegenüber denen auf, für die der G-BA bereits einen Zusatznutzen festgestellt hat.</p> <p>Eisai bittet den G-BA, Kriterium 3 bei der Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Kapitel 5, § 6 der Verfahrensordnung angemessen zu berücksichtigen.</p> | <p>Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine</p> |

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Eisai GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium der Justiz (BMJV) (2017): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): § 6 Zweckmäßige Vergleichstherapie. Online verfügbar unter https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/__6.html, abgerufen am: 10.08.2023.
2. Eisai GmbH (2023): Lenvima® 4 mg/10 mg Hartkapseln. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 10.08.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009 und zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023. Online verfügbar unter <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>, abgerufen am: 10.08.2023.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): IQWiG-Berichte Nr. 1605 (A23-37) - Cemiplimab (NSCLC, Kombination mit platinbasierter Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0 - Stand: 28.07.2023. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6619/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-935.pdf, abgerufen am: 10.08.2023.
5. Sanofi (2023): LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Online verfügbar unter <https://www.fachinfo.de>, abgerufen am: 10.08.2023.

5.6 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.8.2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab (Libtayo) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Cemiplimab (Libtayo) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cemiplimab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patient:innen mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidat:innen für eine definitive Radiochemotherapie sind oder Patient:innen mit metastasiertem NSCLC.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patient:innengruppen: (A) mit einem Tumor Proportion Score [TPS] von ≥ 50 % (PD-L1-Expression) und (B) mit einem TPS von < 50 %. Als Vergleichstherapie legt der G-BA jeweils mehrere Therapiealternativen fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG als nicht geeignet ein. Das pharmazeutische Unternehmen beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Kriterien der Festlegung und Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Anmerkungen Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Datum | 23. August 2023 |
| Stellungnahme zu | Cemiplimab |
| Stellungnahme von | <i>AIO, DGHO, DGP</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------------------------------|-------------------------|---|-------------------------|---------------------------------|--|-------|--|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|----------------------|--|-----------------------|--------------|--------------|---|----------------|--|-----------------------|--------------|--------------|---|---|--|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab ist ein weiteres Verfahren zur initialen Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie. Ausgenommen sind Patientinnen und Patienten (Pat.) mit ALK-, EGFR- oder ROS1- Aberrationen. Der G-BA hat zwei Subgruppen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gebildet und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">G-BA ZVT</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis- sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PD-L1 TPS \geq50%</td> <td>Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PD-L1 TPS <50%</td> <td>Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | Subgruppen | G-BA ZVT | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | Zusatznutzen | Ergebnis- sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis- sicherheit | PD-L1 TPS \geq 50% | Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | PD-L1 TPS <50% | Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 21 f.:</p> <p>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Libtayo mit dem Wirkstoff Cemiplimab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Libtayo ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in \geq 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC“ <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und</p> | |
| Subgruppen | G-BA ZVT | Pharmazeutischer Unternehmer | | | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | Zusatznutzen | Ergebnis- sicherheit | Zusatznutzen | Ergebnis- sicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD-L1 TPS \geq 50% | Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PD-L1 TPS <50% | Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Subgruppenbildung und die Festlegung der ZVT entsprechen den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Auch bei Pat. mit hoher Expression von PD-L1 (TPS $\geq 50\%$) wird eine Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitor und platinhaltiger Chemotherapie empfohlen. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Cemiplimab ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie EMPOWER Lung 3 Part 2 zum Vergleich von Cemiplimab + platinhaltige Chemotherapie vs platinhaltige Chemotherapie. Gegenstand des Dossiers sind Pat. mit positiver PD-L1-Expression • Cemiplimab führte zu einer Steigerung der Remissionsrate, einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit – sowohl in der Gesamtstudie als auch in der Kohorte der PD-L1-positiven Pat. • Beim Patient-Reported-Outcome zeigte sich ein Unterschied zugunsten von Cemiplimab bei der Schmerzsymptomatik. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war höher im Cemiplimab-Arm, bedingt durch immunvermittelte Nebenwirkungen <p>Mit Cemiplimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationen von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit platinhaltiger Chemotherapie ist nicht belegt.</p> | <p>die zweckmäßige Vergleichstherapie wird folgend bestimmt (gekürzte Fassung):</p> <p>a) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Zwischen den vorgelegten Studien liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen.</p> <p>Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in</p> |

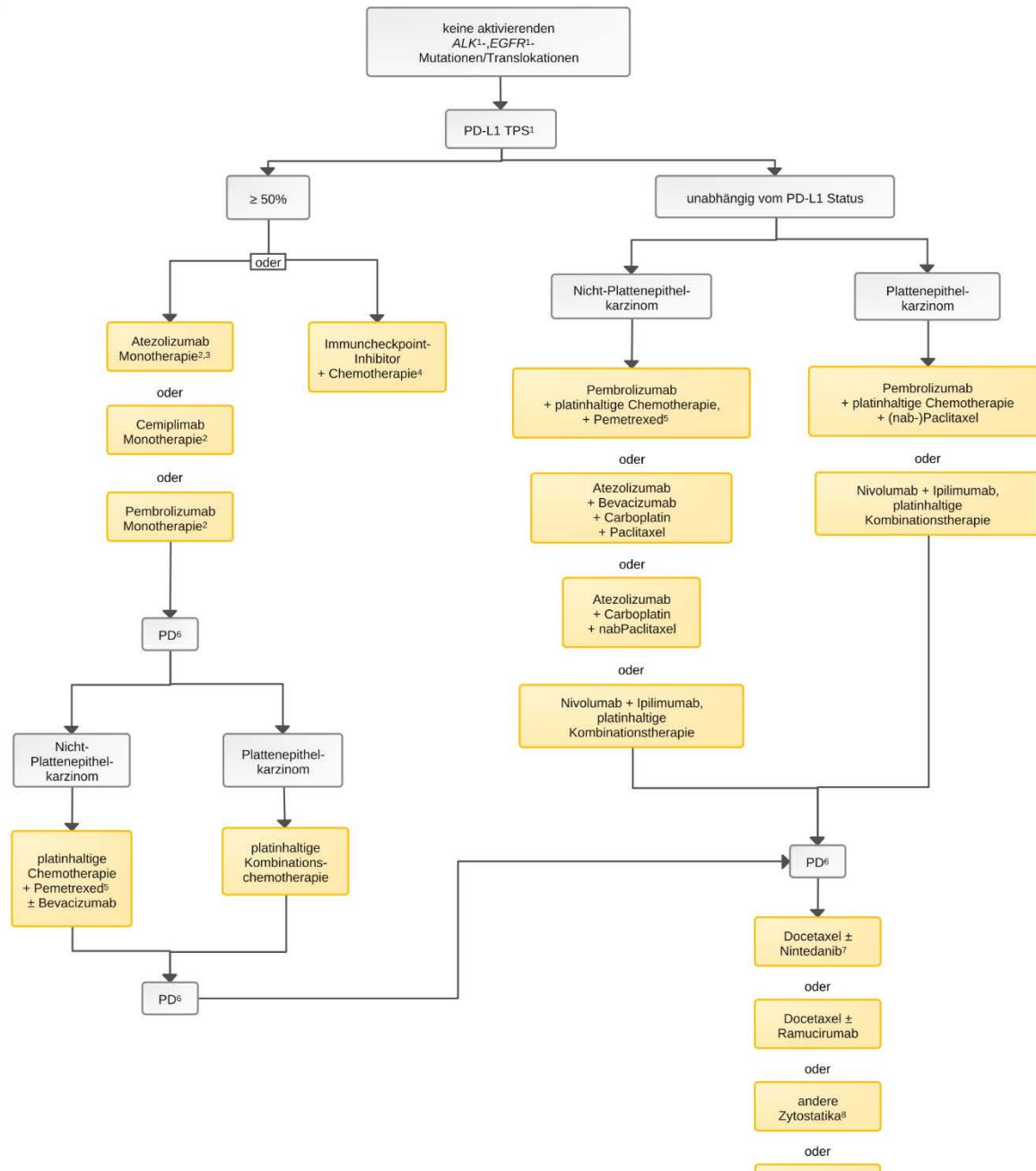
Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| | <p>Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.</p> <p>Zwischen den vorgelegten Studien liegen daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. im neu definierten, sog. oligometastatischen Stadium M1b, z. B. mit solitären Nebennieren-, ZNS-, Lungen- oder Knochenmetastasen, bei denen ein potenziell kurativer Therapieansatz in Frage kommt.</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> | |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Therapieentscheidende Parameter bei NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung sind Allgemeinzustand, Histologie und Molekulardiagnostik [1, 2]. Die aktuellen Empfehlungen der DGHO sind in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Pat. ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹-Aberrationen [2]</p> | |

Algorithmus für die nicht-molekular stratifizierte medikamentöse Therapie in fortgeschrittenen Stadien



Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|--|---|---------------------------|--|---------------------------------------|---------------------|------|-----------|---------------|----------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|------|--------------------------------|--|-----|---------------------------|---|------------------------------------|---------------|--------------------------------|--|-----|---------------------------|--|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|--|----|--|--|------|
| <p>Bei Pat. mit fortgeschrittenem NSCLC kann eine medikamentöse Tumorthherapie mit Zytostatika zur Symptomlinderung und zur Verlängerung der Überlebenszeit führen. Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit Zytostatika verbessert diese Ergebnisse. Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Typ IgG4. Er wird intravenös appliziert. Cemiplimab war bereits zur Monotherapie bei Pat. mit hoher PD-L1-Expression (TPS \geq50%) zugelassen. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Cemiplimab mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Cemiplimab und platinbasierter Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜL⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">EMPOWER -Lung 3 Teil 2 [3], Dossier</td> <td>alle</td> <td>platinhaltige Chemotherapie</td> <td>platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab</td> <td>466</td> <td>22,1 vs 43,6⁶</td> <td>5,5 vs 8,2 0,55⁷ p < 0,0001</td> <td>12,9 vs 21,1 0,65 p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>TPS \geq1%</td> <td>platinhaltige Chemotherapie</td> <td>platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab</td> <td>327</td> <td>22,7 vs 47,9⁶</td> <td>5,5 vs 8,3 0,468⁷ p < 0,0001</td> <td>12,1 vs 23,5 0,524 p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>nicht- platteneithelial,</td> <td>platinhaltige Chemotherapie</td> <td>platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab</td> <td>69</td> <td></td> <td></td> <td>0,34</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | | | Erstautor / Jahr | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜL ⁵ (HR ⁴) | EMPOWER -Lung 3 Teil 2 [3], Dossier | alle | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 466 | 22,1 vs 43,6 ⁶ | 5,5 vs 8,2 0,55 ⁷ p < 0,0001 | 12,9 vs 21,1 0,65 p < 0,0001 | TPS \geq 1% | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 327 | 22,7 vs 47,9 ⁶ | 5,5 vs 8,3 0,468 ⁷ p < 0,0001 | 12,1 vs 23,5 0,524 p < 0,0001 | nicht- platteneithelial, | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 69 | | | 0,34 |
| Erstautor / Jahr | Pat. | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | RR ² | PFÜ ³ (HR ⁴) | ÜL ⁵ (HR ⁴) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EMPOWER -Lung 3 Teil 2 [3], Dossier | alle | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 466 | 22,1 vs 43,6 ⁶ | 5,5 vs 8,2 0,55 ⁷ p < 0,0001 | 12,9 vs 21,1 0,65 p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | TPS \geq 1% | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 327 | 22,7 vs 47,9 ⁶ | 5,5 vs 8,3 0,468 ⁷ p < 0,0001 | 12,1 vs 23,5 0,524 p < 0,0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | nicht- platteneithelial, | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 69 | | | 0,34 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | |
|---|--|-----------------------------|--|----|--|--|--|---|--|
| | TPS \geq 50% | | | | | | | | |
| | nicht-platteneithelial, TPS \geq 1-49% | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 75 | | | | 0,53 | |
| | platteneithelial, TPS \geq 50% | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 56 | | | | 0,71 | |
| | platteneithelial, TPS \geq 1-49% | platinhaltige Chemotherapie | platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab | 72 | | | | 0,48 | |
| <p>¹ N - Anzahl Pat.; ² RR – Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern;</p> <p>Cemiplimab wurde in dieser Indikation von der FDA im November 2022, von der EMA im März 2023 zugelassen.</p> | | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften, siehe auch Abbildung 1. Wir weisen darauf hin, dass auch bei Pat. mit einer hohen Expression von PD-L1 die Kombinationstherapie von Immuncheckpoint-Inhibitor und platinbasierter Chemotherapie empfohlen wird.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 4 ff.:</p> <p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>a) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in \geq 50 % der Tumorzellen empfehlen aktuelle Leitlinien unabhängig vom histologischen Status eine Monotherapie mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab.</p> <p>Auch in aktuellen schriftlichen Äußerungen der AkdÄ und der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren wird als Behandlungsstandard die Monotherapie mit einem ICI benannt. Hierbei wird auf signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben bei geringeren Nebenwirkungen und besserer</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Lebensqualität im Vergleich zur Chemotherapie abgestellt. Die AkdÄ verweist zusätzlich auf die Versorgungspraxis, wo sich die Therapie mit ICI durchgesetzt hat.</p> <p>In der schriftlichen Äußerung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften werden die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Platin-haltigen Chemotherapie als Alternative zu den ICI-Monotherapien insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Remissionsdruck durch belastende Symptomatik, hoher Tumorlast bzw. rasches Tumorwachstum angesehen. Auch in aktuellen Leitlinien werden Kombinationstherapien aus einem ICI und einer Chemotherapie empfohlen. Hierbei wird hinsichtlich der Therapieauswahl zwischen Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG Performance-Status (PS) 2) und Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0-1) unterschieden. In aktuellen Leitlinien wird auf die limitierte Datenlage für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2 verwiesen. Es werden dementsprechend in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus einem ICI und einer</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Chemotherapie für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 empfohlen. Aus der schriftlichen Äußerung der AkdÄ geht ebenfalls hervor, dass die Behandlungsauswahl durch zusätzliche Parameter beeinflusst wird. Dazu werden insbesondere der Allgemeinzustand und die Komorbidität gezählt.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau werden vom G-BA auf Basis der aktuellen Evidenzlage für diese Patientengruppe Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab jeweils als Monotherapie sowie die Kombinationstherapien Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) sowie Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Zur Erstlinienbehandlung des NSCLC bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen werden in den aktuellen Leitlinien die Therapieempfehlungen ebenfalls in Abhängigkeit vom ECOG-PS und Tumorhistologie formuliert.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS von 0-1 werden in aktuellen Leitlinien die Kombinationstherapien aus den ICI Atezolizumab, Nivolumab bzw. Pembrolizumab und Chemotherapie jeweils in Abhängigkeit von der Tumorhistologie empfohlen. Dies wird unterstützt durch die schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften, die auf den Überlebensvorteil dieser Therapieoptionen gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hinweisen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem plattenepithelialen NSCLC steht die Kombinationstherapie aus Pembrolizumab, Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Verfügung. Für Patientinnen und Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC können Pembrolizumab in Kombination mit</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bzw. Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin eingesetzt werden. Als histologieunabhängige Behandlungsoptionen stehen zudem die Kombinationstherapien aus Nivolumab und Ipilimumab und zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie sowie Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab zur Verfügung. Bei den Wirkstoffen Durvalumab und Tremelimumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Wirkstoffe wurden erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 30. Januar 2023). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Des Weiteren steht der ICI Atezolizumab als Monotherapie zur Verfügung, der im Unterschied zu den anderen ICI in der Monotherapie auch bei einer PD-L1-Expression von < 50 % angezeigt ist. Konkret ist Atezolizumab als Monotherapie ab einer PD-L1-</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen zugelassen. In aktuellen Leitlinien wird die Monotherapie mit Atezolizumab entsprechend der Zulassung sowie unabhängig vom ECOG PS empfohlen.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG PS 2 kann entsprechend der aktuellen Leitlinien auch eine Chemotherapie eine relevante Therapieoption darstellen. Laut der aktuellen schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus anderen Verfahren ist die Kombinationschemotherapie mit zwei Zytostatika wirksamer als die Monochemotherapie. Zusätzlich wird ausgeführt, dass zwar mit Cisplatin signifikant höhere Remissionsraten als mit Carboplatin erreicht werden, diese Unterschiede allerdings nicht in Kombinationen mit Drittgenerationsmedikamenten gezeigt wurden. In Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit werden die beiden Platinderivate von den Fachgesellschaften als äquieffektiv bezeichnet. Die Wahl des Platin-Wirkstoffs unter den entsprechenden Platin-haltigen Chemotherapien orientiert sich vor allem an der</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>individuell zu erwartenden Toxizität, wobei Cisplatin eine höhere Toxizität aufweist. Unter Berücksichtigung der Relevanz der Toxizität insbesondere für Patientinnen und Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand (ECOG-PS 2) sieht es der G-BA als sachgerecht an, für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 als Platin-Wirkstoff allein Carboplatin zu benennen, womit Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. Die Kombination aus Carboplatin und nab-Paclitaxel wird ebenfalls empfohlen und als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS 2 bestimmt. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch für Patientinnen und Patienten als „Off-Label-Use“ verordnet werden (siehe Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).</p> <p>Unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenzlage werden vom G-BA für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 50 % Atezolizumab als</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Monotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen) sowie die Kombinationstherapien aus Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC), Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1 und einem nicht-plattenepithelialen NSCLC); Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 0-1), Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | | Pemetrexed) vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2), Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten mit ECOG PS 2) als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Die vorliegend bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen die Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die in Klammern angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen. |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie EMPOWER Lung 3 Part 2. Die Studie enthielt eine 2:1 Randomisierung von Cemiplimab + Chemotherapie versus Chemotherapie. Letzter Datenschnitt war der 22. Juni 2022. Die Studie wurde auf Rat des IMDC vorzeitig bei Nachweis eines Überlebensvorteils im Cemiplimab-Arm abgebrochen.</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen S. 11 ff.:</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab (D-935) wie folgt bewertet:</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.</p> <p>Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p> | <p>e) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression \geq 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab als Monotherapie über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 024 sowie</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>KEYNOTE 042 auf der Seite von Pembrolizumab als Monotherapie ein.</p> <p><u>Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3</u></p> <p>Die Studie EMPOWER-Lung 3 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie mit Placebo + platinbasierte Chemotherapie, die in 74 Studienzentren in Europa sowie Asien durchgeführt wird.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IIIC) oder metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation, ALK-Translokation oder ROS1-Fusion eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Patientinnen und Patienten im Stadium IIIB und IIIC durften keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sein, Patientinnen und Patienten im Stadium IV durften keine vorangegangene systemische Therapie für das</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.</p> <p>In die Studie EMPOWER-Lung 3 wurden 466 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Cemiplimab + platinbasierter Chemotherapie (N = 312) oder Placebo + platinbasierter Chemotherapie (N = 154), stratifiziert nach Histologie (plattenepithelial, nicht-plattenepithelial) und PD-L1-Expression (< 1 %, 1 - 49 %, ≥ 50 %), zugeteilt. Die Behandlungsoptionen im Rahmen der platinbasierten Chemotherapie waren Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Paclitaxel + Cisplatin oder Paclitaxel + Carboplatin. Dabei kam eine Therapie mit Pemetrexed ausschließlich für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage.</p> <p>Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt gemäß den regionalen Leitlinien bzw. Regelversorgung.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, bis zum Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Für die Studie EMPOWER-Lung 3 liegen insgesamt 3 Datenschnitte vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datenschnitt vom 03.01.2021: 1. präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Auftreten von 146 (50 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation • 2. Datenschnitt vom 14.06.2021: 2. präspezifizierte Interimsanalyse (Primäranalyse), geplant nach dem Auftreten |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>von 204 (70 %) Todesfällen in der gesamten Studienpopulation</p> <ul style="list-style-type: none">• 3. Datenschnitt vom 14.06.2022: Post hoc durchgeführten Datenschnitt; die Analysen wurden auf das von der EMA zugelassene Anwendungsgebiet (Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression der Tumorzellen von $\geq 1\%$) aktualisiert; die Ergebnisse dieses Datenschnitts sind im EPAR dargestellt <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu 2 Teilpopulationen der Studie EMPOWER-Lung 3 zum Datenschnitt vom 14.06.2022 vorgelegt. Diese umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin (48 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Zum anderen Analysen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Paclitaxel + Carboplatin (35 vs. 21 im Interventions- bzw. Vergleichsarm).</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 024</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 024 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie, die von 2014 bis 2016 in 142 Studienzentren in Nordamerika, Europa sowie Australien/Neuseeland durchgeführt wurde.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation eingeschlossen, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden. Eine vorangegangene systemische antineoplastische Therapie für das metastasierte Stadium war nicht erlaubt.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach Histologie (platteneithelial, nicht platteneithelial),</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>geographischer Region (Ostasien, nicht Ostasien) und ECOG-PS (0 vs. 1), 305 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie (N = 154) oder zu einer von 5 möglichen Behandlungsoptionen als platinbasierte Kombinationschemotherapie (N = 151) randomisiert. Die Behandlungsoptionen waren: Pemetrexed + Cisplatin, Pemetrexed + Carboplatin, Gemcitabin + Cisplatin, Gemcitabin + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam. Die Wahl der Kombinationschemotherapie erfolgte vor Randomisierung patientenindividuell durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt.</p> <p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Die Platinkomponente zur Chemotherapie wurde in der Studie KEYNOTE-024 für maximal 4 bis 6 Zyklen angewendet. Danach war für die Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie eine Erhaltungstherapie mit Pemetrexed möglich.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse einer Teilpopulation zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse vom 09.05.2016 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulation der KEYNOTE 024 umfasst Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed oder Cisplatin + Pemetrexed. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für diese Teilpopulation verfügbare Analysen aus dem</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 heran.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 042</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 042 ist eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab gegenüber einer Kombination aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder Pemetrexed, die von 2014 bis 2022 in 196 Studienzentren in Nord- und Südamerika, Asien und Osteuropa durchgeführt wurde.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigter Diagnose eines NSCLC, deren Tumore PD-L1 $\geq 1\%$ exprimieren und die sich im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden, eingeschlossen. Eine vorangegangene systemische Therapie war in der Studie nicht erlaubt. Der ECOG-PS sollte bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei 0 oder 1 liegen.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach ECOG-PS (0, 1), Histologie (platteneithelial vs. nicht platteneithelial), PD-L1-Expression ($\geq 50\%$ vs. 1 bis</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>49 %) und geografischer Region (Ostasien vs. nicht Ostasien), 1274 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Pembrolizumab: N = 637) oder den Vergleichsarm (N = 637) randomisiert.</p> <p>Die Wahl der Behandlungsoption im Vergleichsarm (Pemetrexed + Carboplatin oder Paclitaxel + Carboplatin) erfolgte patientenindividuell durch das ärztliche Prüfpersonal vor Randomisierung, wobei die Kombination mit Pemetrexed nur für Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie infrage kam.</p> <p>Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte in beiden Behandlungsarmen gemäß den Vorgaben der Fachinformation bzw. der AM-RL zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K). Carboplatin wurde bei Patientinnen und Patienten mit nicht 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.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum kompletten Ansprechen, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder Studienabbruch.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Ergebnisse von 2 Teilpopulationen zum Datenschnitt der 2. Interimsanalyse vom 26.02.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung vorgelegte Teilpopulationen der KEYNOTE 042 umfassen zum einen Patientinnen und Patienten mit nicht plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Pemetrexed. Zum anderen werden Analysen für Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialer Histologie, PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und einem Chemotherapieregime bestehend aus Carboplatin + Paclitaxel vorgelegt. Diese Analysen basieren auf den</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448.</p> <p><u>Zu den indirekten Vergleichen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale NSCLC.</p> <p>Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt. In den Studien EMPOWER-Lung 3, KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 waren unterschiedliche Chemotherapieregime möglich. Um einen indirekten Vergleich zu ermöglichen, schränkt der pharmazeutische Unternehmer diese unterschiedlichen Chemotherapieregime daher auf einzelne Therapieoptionen ein:</p> <p>Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC werden vom</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>pharmazeutischen Unternehmer die Brückenkomparatoren Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin herangezogen und jeweils die Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und nicht-plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 betrachtet. Die Ergebnisse der KEYNOTE-Studien zur Pembrolizumab Monotherapie-Vergleichstherapie werden vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Für die Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale NSCLC wird vom pharmazeutischen Unternehmer der Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin herangezogen und jeweils eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und plattenepithelialer Histologie der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 042 betrachtet.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>wurden vom pharmazeutischen Unternehmer wiederum nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüferin oder der Prüfer die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.</p> <p>Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.</p> <p>Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.</p> <p>Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregimen und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>die Analysen eingehen. So wurden in den KEYNOTE-Studien durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation zwischen 34 % und 43 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.</p> <p>In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.</p> <p>Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber einer Pembrolizumab Monotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 024 sowie KEYNOTE 042 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>f) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung: In Ermangelung direkt vergleichender Studien von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis eines Zusatznutzens zwei adjustierte indirekte Vergleich nach dem Verfahren von Bucher et al. heran. Für die adjustierten indirekten Vergleiche gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie EMPOWER-Lung 3 auf der Seite von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie und die Studien KEYNOTE 189 sowie KEYNOTE 407 auf</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>der Seite von Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie ein.</p> <p><u>Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3</u></p> <p>Für eine ausführliche Beschreibung der Studie EMPOWER-Lung 3 wird auf die Patientenpopulation a) verwiesen.</p> <p>Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden vom pharmazeutischen Unternehmer daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % vorgelegt. Zum Zweck der besseren Vergleichbarkeit werden die Patientenpopulationen für den adjustierten indirekten Vergleich zusätzlich hinsichtlich des verabreichten Chemotherapieregimes eingeschränkt, womit sich für die Analyse 2 Teilpopulationen ergeben. Bei nicht-plattenepithelialer Histologie wurden nur Patientinnen und Patienten, denen vor</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Pemetrexed und Carboplatin oder Cisplatin zugeteilt wurde, in den Analysen berücksichtigt (53 vs. 22 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm). Bei plattenepithelialer Histologie wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die vor Randomisierung einer Chemotherapie-Kombination aus Paclitaxel und Carboplatin zugeteilt wurde, berücksichtigt (9 vs. 23 Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm)</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 189</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 189 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie mit einer platinbasierten Chemotherapie, die in 143 Studienzentren, u.a. in Europa und Nordamerika, durchgeführt wird.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem nicht-plattenepitheliale, metastasiertem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ALK-Translokation unabhängig von der PD-L1-</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Expression eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden und durften keine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben.</p> <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach der Platinkomponente (Cisplatin / Carboplatin), der PD-L1-Expression ($\geq 1\%$ / $< 1\%$) und dem Raucherstatus (nie / ehemals und aktiv), 616 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 410) oder ausschließlich Carboplatin oder Cisplatin und jeweils Pemetrexed (N = 206) zugeteilt. Die Wahl der platinbasierten Chemotherapie erfolgte vor der Randomisierung durch die Prüffärztin bzw. den Prüfarzt.</p> <p>Die Gabe der Studienmedikation erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 1. präspezifizierten Interimsanalyse vom 08.11.2017 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> <p>Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 189 aus dem</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-447 vorgelegte.</p> <p><u>Beschreibung der Studie KEYNOTE 407</u></p> <p>Die Studie KEYNOTE 407 ist eine noch laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie mit einer carboplatinbasierten Chemotherapie, die in 125 Studienzentren, u.a. in Europa, Nordamerika und Asien, durchgeführt wird.</p> <p>Es wurden Erwachsene mit histologisch oder zytologisch bestätigtem plattenepitheliales, metastasiertem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten sollten sich in einem guten Allgemeinzustand (entsprechend ECOG-PS ≤ 1) befinden und durften keine vorangegangene systemische Therapie für das metastasierte Stadium erhalten haben. Für Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Therapie erhalten hatten, musste diese 12 Monate vor der Bildung von Metastasen beendet sein.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Insgesamt wurden, stratifiziert nach Art der taxanbasierten Chemotherapie (Paclitaxel / nab-Paclitaxel), PD-L1-Expression (< 1 % / ≥ 1 %) und geografischer Region (Ostasien / nicht Ostasien), 559 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + carboplatinbasierte Chemotherapie (N = 278) oder ausschließlich einer carboplatinbasierten Chemotherapie (N = 281) zugeteilt.</p> <p>Die Patientinnen und Patienten werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum kompletten Ansprechen, bis zum Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen oder bis zum Studienabbruch behandelt.</p> <p>Primäre Endpunkte der Studie sind das PFS sowie das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer zieht den Datenschnitt der 2. präspezifizierten Interimsanalyse vom 03.04.2018 für den adjustierten indirekten Vergleich heran.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Gemäß Zulassung von Cemiplimab + platinbasierte Chemotherapie ist die Erstlinienbehandlung auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, beschränkt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung sind daher Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 % relevant.</p> <p>Vom pharmazeutischen Unternehmer werden für die Nutzenbewertung Analysen zu einer Teilpopulation der Studie KEYNOTE 407 aus dem Nutzenbewertungsverfahren 2019-04-01-D-448 vorgelegt.</p> <p><u>Zu den indirekten Vergleichen</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Nachweis des Zusatznutzen Auswertungen in Abhängigkeit von der Histologie des NSCLC vor und unterscheidet dementsprechend zwischen Patientinnen und Patienten mit plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale NSCLC.</p> <p>Für die entsprechenden adjustierten indirekten Vergleiche in Abhängigkeit von der Histologie wurde</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>vom pharmazeutischen Unternehmer als Brückenkomparator eine platinbasierte Chemotherapie gewählt:</p> <p>Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer den Brückenkomparator Pemetrexed + Carboplatin oder Cisplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 189 heran.</p> <p>Für den adjustierten indirekten Vergleich von Patientinnen und Patienten mit plattenepithelialem NSCLC wählt der pharmazeutische Unternehmer den Brückenkomparator Paclitaxel + Carboplatin und zieht jeweils eine Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 und der Studie KEYNOTE 407 heran.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus beiden KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. In dieser Befragung sollte die Prüferin oder der Prüfer die Entscheidung für eine Behandlung mit einer carboplatinbasierten Kombinationschemotherapie patientenindividuell begründen. Die Vergleichspopulation beschränkt sich somit auf Patientinnen und Patienten, die nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden bzw. für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet gewesen wären, aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch mit einer carboplatinbasierten Therapie behandelt werden sollten.</p> <p>Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Diesbezüglich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingebracht, dass lediglich 32 von 217 (14,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm der</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>EMPOWER-Lung 3-Studie mit einer Cisplatin-haltigen Kombination behandelt wurden.</p> <p>Zur Frage, ob sich die Kriterien für oder gegen eine Therapie mit Carboplatin oder Cisplatin in der aktuellen klinischen Praxis gegenüber den in der retrospektiven Umfrage herangezogenen Kriterien geändert haben und in der Folge Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Teilpopulationen haben, wurde im Rahmen der Stellungnahme durch die klinischen Experten ausgeführt, dass diesbezüglich keine relevanten Änderungen vorliegen und diese Entscheidung von Kontraindikationen und insbesondere auch institutsabhängig sei.</p> <p>Bei der Bewertung der Eignung der indirekten Vergleiche wird vom G-BA jedoch auch berücksichtigt, dass die Post-hoc-Einschränkungen (basierend auf dem Chemotherapieregime und der retrospektiven Umfrage zu Carboplatin) darin resultieren, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. So wurden in der KEYNOTE-Studie 407 durch diese retrospektive Einschränkung der Studienpopulation 23 % der Patientinnen und</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Patienten und in der KEYNOTE 189 48 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und Vergleichsarm, denen eine Therapie mit Carboplatin zugewiesen wurde, nicht in den Analysen berücksichtigt.</p> <p>Basierend auf der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie adressiert die Patientenpopulation b) zudem Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression von $\geq 1\%$ bis $< 50\%$. Die Anteile an Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind, belaufen sich jedoch in der Studie KEYNOTE 189 auf 49 % vs. 52 % und in der Studie KEYNOTE 407 auf 45 % vs. 50 % im Interventions- vs. Vergleichsarm.</p> <p>In Hinblick auf die Ähnlichkeit der Studienpopulationen als eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist somit festzustellen, dass relevante Unsicherheiten bezüglich der</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Vergleichbarkeit der vorgelegten Teilpopulationen der Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 mit der Teilpopulation der Studie EMPOWER-Lung 3 vorliegen, insbesondere da relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen.</p> <p>Um den genannten Unsicherheiten zu begegnen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine weiteren Analysen auf Grundlage der Gesamtpopulationen der KEYNOTE-Studien vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche für Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber Pembrolizumab in</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>Kombination mit platinbasierter Chemotherapie bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR, ALK- oder ROS1-Aberrationen liegen im Dossier Ergebnisse aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Studie EMPOWER-Lung 3 mit den Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Für die Bildung der entsprechenden Teilpopulationen aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse derjenigen Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Dies hat zur Folge, dass relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien nicht in die Analysen eingehen. Eine derartige Einschränkung der Populationen basierend auf dem Einsatz von Carboplatin wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Somit liegen relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor,</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 % bis < 50 % ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> |
| | <p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit NSCLC und war der primäre Studienendpunkt in EMPOWER Lung 3 Part 2. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch die Therapie mit Cemiplimab + Chemotherapie signifikant gegenüber der Chemotherapie verlängert,</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | sowohl in der Gesamtstudie (HR 0,65) als auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,524). Der Effekt ist nachhaltig, allerdings zeichnet sich bisher kein Plateau in der Überlebenszeitanalyse ab. Eine detaillierte Darstellung der Folgetherapien scheint im Dossier zu fehlen. | |
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Sie wurde im Cemiplimab-Arm gegenüber der Kontrolle signifikant verlängert, sowohl in der Gesamtstudie (HR 0,65) als auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,468). Auch die Remissionsrate wurde durch Cemiplimab signifikant gesteigert.</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |
| | <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und der Symptomskalen des Lungenkarzinommoduls QLQ-LC13. In den unabhängig publizierten Daten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab beim Symptom „Schmerz“ und bei der Zeit bis zur Verschlechterung des Krankheitsbildes [4].</p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Cemiplimab-Arm als im Kontrollarm (43,6 vs. 31,4%). Eine übersichtliche Zusammenstellung findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2 [3].</p> <p><i>Abbildung 2: Schwere unerwünschte Ereignisse [4]</i></p> | Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-------------------------------------|-----------|----------------------------------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----|------------|------------|------------|-----------|------------------------|----------|----------|---------|---------|--------------|----------|----------|----------|----------|---|--|--|--|--|--------|------------|----------|-----------|----------|----------|------------|---|-----------|---|--------|-----------|---|-----------|---|---------------|-----------|---------|-----------|---|--------------------|-----------|---------|-----------|---|------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|------------|-----------|---------|-----------|---|-------------|-----------|----------|-----------|---------|--------------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|-----------|---|------------------|-----------|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|----------|---------|----------|-----------|---------|-----------|---------|---------|-----------|---------|----------|---------|----------|-----------|---|----------|---|------------------|-----------|---------|----------|---|----------|-----------|---|----------|---|----------|-----------|---------|----------|---|-----------------|-----------|---------|---------|---|--|
| | <p>Table 3 TEAEs regardless of attribution</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event, n (%)</th> <th colspan="2">Cemiplimab + chemotherapy (n = 312)</th> <th colspan="2">Placebo + chemotherapy (n = 153)</th> </tr> <tr> <th>Any grade</th> <th>Grade ≥ 3</th> <th>Any grade</th> <th>Grade ≥ 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any</td> <td>299 (95.8)</td> <td>136 (43.6)</td> <td>144 (94.1)</td> <td>48 (31.4)</td> </tr> <tr> <td>Led to discontinuation</td> <td>16 (5.1)</td> <td>13 (4.2)</td> <td>4 (2.6)</td> <td>4 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Led to death</td> <td>19 (6.1)</td> <td>19 (6.1)</td> <td>12 (7.8)</td> <td>12 (7.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Events that occurred in ≥10% of patients in either group*</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>136 (43.6)</td> <td>31 (9.9)</td> <td>61 (39.9)</td> <td>10 (6.5)</td> </tr> <tr> <td>Alopecia</td> <td>115 (36.9)</td> <td>0</td> <td>66 (43.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>78 (25.0)</td> <td>0</td> <td>25 (16.3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hyperglycemia</td> <td>55 (17.6)</td> <td>6 (1.9)</td> <td>18 (11.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>53 (17.0)</td> <td>3 (1.0)</td> <td>18 (11.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase increased</td> <td>51 (16.3)</td> <td>7 (2.2)</td> <td>22 (14.4)</td> <td>3 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>48 (15.4)</td> <td>2 (0.6)</td> <td>20 (13.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>48 (15.4)</td> <td>18 (5.8)</td> <td>19 (12.4)</td> <td>9 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>Aspartate aminotransferase increased</td> <td>46 (14.7)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>18 (11.8)</td> <td>3 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>43 (13.8)</td> <td>1 (0.3)</td> <td>17 (11.1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>41 (13.1)</td> <td>8 (2.6)</td> <td>19 (12.4)</td> <td>2 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Dyspnea</td> <td>39 (12.5)</td> <td>7 (2.2)</td> <td>10 (6.5)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>38 (12.2)</td> <td>6 (1.9)</td> <td>18 (11.8)</td> <td>2 (1.3)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>38 (12.2)</td> <td>7 (2.2)</td> <td>11 (7.2)</td> <td>1 (0.7)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>38 (12.2)</td> <td>0</td> <td>15 (9.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Weight decreased</td> <td>35 (11.2)</td> <td>4 (1.3)</td> <td>13 (8.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>34 (10.9)</td> <td>0</td> <td>11 (7.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>33 (10.6)</td> <td>4 (1.3)</td> <td>10 (6.5)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypoalbuminemia</td> <td>32 (10.3)</td> <td>2 (0.6)</td> <td>9 (5.9)</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>The safety population includes all randomized patients who received at least one dose of any study drug. The events are listed in descending order of frequency in the cemiplimab plus chemotherapy arm. Events were coded according to the Preferred Terms of the Medical Dictionary for Regulatory Activities version 22.1. Severity of adverse events was graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. *The events are listed in descending order of frequency in the cemiplimab + chemotherapy group.</small></p> | Event, n (%) | Cemiplimab + chemotherapy (n = 312) | | Placebo + chemotherapy (n = 153) | | Any grade | Grade ≥ 3 | Any grade | Grade ≥ 3 | Any | 299 (95.8) | 136 (43.6) | 144 (94.1) | 48 (31.4) | Led to discontinuation | 16 (5.1) | 13 (4.2) | 4 (2.6) | 4 (2.6) | Led to death | 19 (6.1) | 19 (6.1) | 12 (7.8) | 12 (7.8) | Events that occurred in ≥10% of patients in either group* | | | | | Anemia | 136 (43.6) | 31 (9.9) | 61 (39.9) | 10 (6.5) | Alopecia | 115 (36.9) | 0 | 66 (43.1) | 0 | Nausea | 78 (25.0) | 0 | 25 (16.3) | 0 | Hyperglycemia | 55 (17.6) | 6 (1.9) | 18 (11.8) | 0 | Decreased appetite | 53 (17.0) | 3 (1.0) | 18 (11.8) | 0 | Alanine aminotransferase increased | 51 (16.3) | 7 (2.2) | 22 (14.4) | 3 (2.0) | Arthralgia | 48 (15.4) | 2 (0.6) | 20 (13.1) | 0 | Neutropenia | 48 (15.4) | 18 (5.8) | 19 (12.4) | 9 (5.9) | Aspartate aminotransferase increased | 46 (14.7) | 1 (0.3) | 18 (11.8) | 3 (2.0) | Constipation | 43 (13.8) | 1 (0.3) | 17 (11.1) | 0 | Thrombocytopenia | 41 (13.1) | 8 (2.6) | 19 (12.4) | 2 (1.3) | Dyspnea | 39 (12.5) | 7 (2.2) | 10 (6.5) | 1 (0.7) | Asthenia | 38 (12.2) | 6 (1.9) | 18 (11.8) | 2 (1.3) | Fatigue | 38 (12.2) | 7 (2.2) | 11 (7.2) | 1 (0.7) | Vomiting | 38 (12.2) | 0 | 15 (9.8) | 0 | Weight decreased | 35 (11.2) | 4 (1.3) | 13 (8.5) | 0 | Insomnia | 34 (10.9) | 0 | 11 (7.2) | 0 | Diarrhea | 33 (10.6) | 4 (1.3) | 10 (6.5) | 0 | Hypoalbuminemia | 32 (10.3) | 2 (0.6) | 9 (5.9) | 0 | |
| Event, n (%) | Cemiplimab + chemotherapy (n = 312) | | Placebo + chemotherapy (n = 153) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Any grade | Grade ≥ 3 | Any grade | Grade ≥ 3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Any | 299 (95.8) | 136 (43.6) | 144 (94.1) | 48 (31.4) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Led to discontinuation | 16 (5.1) | 13 (4.2) | 4 (2.6) | 4 (2.6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Led to death | 19 (6.1) | 19 (6.1) | 12 (7.8) | 12 (7.8) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Events that occurred in ≥10% of patients in either group* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anemia | 136 (43.6) | 31 (9.9) | 61 (39.9) | 10 (6.5) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alopecia | 115 (36.9) | 0 | 66 (43.1) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nausea | 78 (25.0) | 0 | 25 (16.3) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hyperglycemia | 55 (17.6) | 6 (1.9) | 18 (11.8) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Decreased appetite | 53 (17.0) | 3 (1.0) | 18 (11.8) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alanine aminotransferase increased | 51 (16.3) | 7 (2.2) | 22 (14.4) | 3 (2.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arthralgia | 48 (15.4) | 2 (0.6) | 20 (13.1) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neutropenia | 48 (15.4) | 18 (5.8) | 19 (12.4) | 9 (5.9) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | 46 (14.7) | 1 (0.3) | 18 (11.8) | 3 (2.0) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Constipation | 43 (13.8) | 1 (0.3) | 17 (11.1) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Thrombocytopenia | 41 (13.1) | 8 (2.6) | 19 (12.4) | 2 (1.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dyspnea | 39 (12.5) | 7 (2.2) | 10 (6.5) | 1 (0.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Asthenia | 38 (12.2) | 6 (1.9) | 18 (11.8) | 2 (1.3) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatigue | 38 (12.2) | 7 (2.2) | 11 (7.2) | 1 (0.7) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vomiting | 38 (12.2) | 0 | 15 (9.8) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weight decreased | 35 (11.2) | 4 (1.3) | 13 (8.5) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Insomnia | 34 (10.9) | 0 | 11 (7.2) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diarrhea | 33 (10.6) | 4 (1.3) | 10 (6.5) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hypoalbuminemia | 32 (10.3) | 2 (0.6) | 9 (5.9) | 0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 18,9% der Pat. registriert. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren.</p> <p>Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 5,1% im Cemiplimab-Arm höher als im Kontrollarm mit 2,6.</p> | |
| | <p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Er konzentriert sich fast ausschließlich auf die indirekten Vergleiche mit Pembrolizumab Monotherapie bzw. Pembrolizumab + platinbasierte Chemotherapie. Der Bericht wurde ohne Beteiligung von Pat. erstellt.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| | <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Cemiplimab wird in dieser Indikation in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt.</p> | <p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Cemiplimab ist ein PD-1-Inhibitor. Außer beim NSCLC hat es eine Zulassung beim Basalzellkarzinom, beim Plattenepithelkarzinom und beim Zervixkarzinom.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Cemiplimab + Chemotherapie versus Chemotherapie sind eindeutig. Die Hinzunahme von Cemiplimab führte zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verbesserung von Parametern des Patient-Reported-Outcome. Die Steigerung der Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war durch immunvermittelte Nebenwirkungen bedingt.</p> <p>Die offenen Fragen in dieser Therapiesituation sind jetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Was ist die beste Immuntherapie? - Was ist die beste Kombinationschemotherapie? - Was ist die optimale Therapiedauer? <p>Diese Fragen werden in EMPOWER Lung 3 nicht beantwortet. Die indirekten Vergleiche zu KEYNOTE-Studie enthalten nur relativ wenige Pat. in den jeweiligen Subgruppen. Hier müssen die Daten großer, direkt vergleichender Studien abgewartet werden.</p> <p>Mit Cemiplimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Pat. mit fortgeschrittener Erkrankung in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie zur</p> | <p>Aus den Tragenden Gründen, S. 21 f.:</p> <p>2.1.4 Kurzfassung der Bewertung</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für das Arzneimittel Libtayo mit dem Wirkstoff Cemiplimab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Libtayo ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder - Patienten mit metastasiertem NSCLC“ |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt. | <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden und die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt (gekürzte Fassung):</p> <p>a) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene Immuncheckpoint-Inhibitoren jeweils als Monotherapie sowie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst verschiedene platinbasierte Chemotherapien, teils in Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor sowie einen Immuncheckpoint-Inhibitor als Monotherapie.</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Patientengruppe a)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab (Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042) über den Brückenkompator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen. Zwischen den vorgelegten Studien liegen somit relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Bewertung einen adjustierten indirekten Vergleich von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studie EMPOWER-Lung 3) gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407) über den Brückenkomparator platinbasierte Chemotherapie vor.</p> <p>Aus den KEYNOTE-Studien wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen, für die gemäß</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>einer retrospektiven Umfrage Carboplatin eine geeignete Therapieoption darstellte. Relevante Anteile der Studienpopulationen der KEYNOTE-Studien sind daher nicht in die Analysen eingegangen. Eine derartige Einschränkung der Populationen wurde für die Studie EMPOWER-Lung 3 nicht vorgenommen.</p> <p>Zudem umfassen die vorgelegten Auswertungen in relevantem Umfang Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression < 1 %, welche – ausgehend von der Zulassung von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie – nicht Bewertungsgegenstand sind.</p> <p>Zwischen den vorgelegten Studien liegen daher relevante Unsicherheiten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen vor, sodass die indirekten Vergleiche nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.</p> <p>In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit</p> |

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGP

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bis $< 50\%$ ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen nicht belegt. |

Literaturverzeichnis

1. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, Dezember 2022, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
2. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, November 2022. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
3. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al.: Cemiplimab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone in Advanced NSCLC: 2-Year Follow-Up From the Phase 3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. J Thorac Oncol 18:755-768, 2023. DOI: [10.1016/j.jtho.2023.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.03.008)
4. Makharadze T, Quek RGW, Melkadze T et al.: Quality of life with cemiplimab plus chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: Patient-reported outcomes from phase 3 EMPOWER-Lung 3. Cancer 129:2256-2265, 2023. DOI: [10.1002/cncr.34687](https://doi.org/10.1002/cncr.34687)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cemiplimab (D-935)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. September 2023

von 10:00 Uhr bis 10:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Hellinger

Herr Dr. Kienitz

Herr Dr. dos Santos Capelo

Herr Eheberg

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Seagen Germany GmbH:**

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Barton

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Drogies

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr PD Dr. Steubl

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider

Herr Dr. Krohne

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Morgen, meine Damen und Herren! Ich heiße Sie herzlich willkommen zu unserer virtuellen Anhörung zu Cemiplimab. Ich begrüße Sie heute anstelle von Herrn Hecken. Herr Hecken lässt sich entschuldigen. Sie wissen alle, dass wir ein Wortprotokoll führen, sodass auch diese Anhörung schriftlich aufgezeichnet wird. All das, was Sie heute sagen, wird Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben und in die Diskussion einfließen. Wenn sich jemand zu Wort melden möchte, ist es für uns leichter, wenn Sie sich im Chat melden. Winken und laut rufen, wenn das Mikrofon stumm geschaltet ist, wirken weniger gut. Manchmal sehe ich auch die Hand. Wundern Sie sich also nicht, wenn es manchmal nicht ganz fließend läuft.

Unser erstes Thema heute ist die Nutzenbewertungsbesprechung zu Cemiplimab in der Indikation Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie von Erwachsenen mit NSCLC. Dazu haben verschiedene Institutionen Stellung genommen, einmal Sanofi-Aventis, als weitere pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim, Eisai, MSD und Seagen Germany. Von den Fachgesellschaften gab es eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der DGP. Als Verband hat der vfa Stellung genommen.

All diese Institutionen sind heute durch Personen vertreten. Ich würde Sie bitten, sich akustisch zu melden, wenn ich Sie vorlese. Das ist dann gleich der Test für Ihr Mikrofon und unser aller Audioanlage. Für Sanofi-Aventis müssten anwesend sein: Frau Dr. Hellinger, Herr Dr. Kienitz, Herr Dr. dos Santos Capelo und Herr Eheberg, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – ich habe Sie noch nicht gesehen, aber vielleicht kommt er während der Anhörung dazu –, für Seagen Germany Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Barton, für MSD Herr Dr. Drogies und Frau Hecker, für Boehringer Ingelheim Herr PD Dr. Steubl und Frau Dr. Mehlig, für Eisai Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Krohne sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Zu Beginn gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführende Bemerkungen zum Dossier, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung zu machen. Wer macht das für Sanofi-Aventis?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Frau Dr. Behring.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dr. Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, ein kurzes Eingangsstatement zur Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet der Erstlinienbehandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie abgeben zu dürfen. Vor meinen dahin gehenden Ausführungen möchte ich Ihnen kurz das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen: Herr Dr. Ricardo dos Santos Capelo und Herr Dirk Eheberg waren wesentlich an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt. Der Bereich Medizin wird durch Frau Dr. Johanna Hellinger vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi den Bereich evidenzbasierte Medizin, hier für die Gebiete seltene und onkologische Erkrankungen.

In meinem Eingangsstatement werde ich die folgenden Punkte adressieren, da diese aus unserer Sicht von essenzieller Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind, und noch einmal unsere diesbezüglichen Sichtweisen darlegen. Die Themen sind a) die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verfahrensverlauf und b) die Validität und die Relevanz der von uns zur Zusatznutzenableitung herangezogenen indirekten Vergleiche.

Bezüglich des ersten Punktes, der Änderung der zVT im Verfahrensverlauf, ist zu berücksichtigen, dass das Beratungsgespräch für Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits im Oktober 2020 stattgefunden hat. Dementsprechend basierte die seinerzeit festgelegte zVT auf der zu diesem Zeitpunkt noch gültigen deutschen S3-Leitlinie und umfasste die im Rahmen der Zulassungsstudien im Vergleichsarm verwendeten platinhaltigen Chemotherapien. In November 2022 trat jedoch eine neue Version der S3-Leitlinie in Kraft. Diese bildete folgerichtig die Grundlage für die Neufestsetzung der nun gültigen zVT für dieses Verfahren.

In der neuen S3-Leitlinie sind die platinbasierten Chemotherapien nicht länger die primär empfohlene Therapie für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom, vielmehr haben diesen Platz aufgrund der in den letzten Jahren generierten umfassenden Evidenz unter anderem moderne Antikörper wie auch Cemiplimab eingenommen, die an den PD-L1-Rezeptor der T-Zellen bindenden. Dabei umfassen die diesbezüglichen Therapieempfehlungen sowohl den Einsatz als Monotherapie als auch in Kombination mit platinhaltigen Chemotherapien der dritten Generation.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass der alleinige Einsatz platinbasierter Chemotherapien der dritten Generation nunmehr lediglich für Patienten empfohlen wird, bei denen eine Behandlung mit einer Immunchemotherapie kontraindiziert ist. Da sich eine entsprechende Kontraindikation auch auf das hier zu bewertende Therapieregime aus Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie erstreckt, sind Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie gemäß der S3-Leitlinie empfohlen ist, keine Patienten, die vom Anwendungsgebiet von Cemiplimab umfasst werden. Dies gilt nach unserem Verständnis völlig unabhängig vom individuell vorliegenden ECOG-Performance-Status. Vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht der Einschluss reiner Chemotherapieregime in die Liste der zVT, wie es derzeit der Fall ist, auch unter Bezugnahme auf die aktuelle S3-Leitlinie nicht sachgerecht.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, der Validität und Relevanz der zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegten indirekten Vergleiche. Die Studie EMPOWER-Lung 3, die der Nutzbewertung zugrunde liegt, wurde mit einer platinbasierten Chemotherapie gemäß ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm konzipiert. Daher war ein direkter Vergleich gegen die aktualisierte zVT nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurden insgesamt vier adjustierte indirekte Vergleiche gegen Pembrolizumab durchgeführt, um einen Zusatznutzen für Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet nachzuweisen. Pembrolizumab wurde deshalb als Komparator herangezogen, weil es im deutschen Versorgungskontext der derzeit am häufigsten bei NSCLC eingesetzte PD-L1-Inhibitor ist und über die beste frei zugängliche Datenbasis für indirekte Vergleiche verfügt.

Aufgrund dieser Datenbasis war es möglich, die Patientenpopulation auf beiden Seiten der indirekten Vergleiche soweit anzugleichen, dass valide vergleichende Aussagen auf dieser Basis getroffen werden können. Dass sich dabei auf den Endpunkt Gesamtüberleben fokussiert wurde, hat mehrerlei Gründe. Zum einen lagen bei den Populationen mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent auf der Pembrolizumab-Seite lediglich Studien mit offenem Design vor. Daher sind indirekte Vergleiche für andere Endpunkte als Gesamtüberleben als potenziell hoch verzerrt einzustufen und damit für die Ableitung verlässlicher Aussagen nicht geeignet. Dies hat in früheren Nutzenbewertungsverfahren regelhaft dazu geführt, dass entsprechende Endpunkte gar nicht erst zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Zum anderen liegt für die Population mit einer PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent eine zusätzliche Beschränkung auf den Bereich von ≥ 1 Prozent vor. Um dennoch für die resultierende Population mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 Prozent einen indirekten Vergleich mit Pembrolizumab durchführen zu können, musste auf entsprechende Pembrolizumab-Publikation zurückgegriffen werden, aus denen sich Daten für diesen Bereich

extrahieren ließen. Dies war jedoch lediglich für die Endpunkte OS und PFS möglich, sodass aufgrund fehlender Daten die adjustierten indirekten Vergleiche zwangsweise auf den Endpunkt Gesamtüberleben beschränkt werden mussten.

Vor diesem Hintergrund möchte ich noch einmal hervorheben, dass die Ergebnisse der indirekten Vergleiche hinsichtlich des wichtigsten onkologischen Endpunktes Gesamtüberleben deutliche Vorteile für Cemiplimab zeigen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent und nicht plattenepithelialer Histologie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden und für die beiden Teilpopulationen mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 Prozent ein zumindest numerischer Vorteil. Dass hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde, dürfte primär an den durch die Aufteilung in Subpopulationen bedingten niedrigen Patientenzahlen und der dadurch verringerten Power liegen.

Abschließend sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass zur grundsätzlichen Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cemiplimab für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 1 Prozent die Ergebnisse zu allen in der EMPOWER-Lung 3-Studie erhobenen Endpunkten in Modul 4 des Dossiers dargestellt wurden. Dies repräsentiert gleichzeitig die zulassungsbezüglichen Daten, wie sie bei der EMA eingereicht wurden.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus Sicht von Sanofi die im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche trotz der damit verbundenen inhärenten Limitationen eindeutig zeigen, dass Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab-haltigen Therapien zu einer patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie des NSCLC führt. Daher sind wir nach wie vor davon überzeugt, dass die Forderung nach einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab gerechtfertigt ist. – Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. Wir haben den großen Luxus, in diesem Anwendungsgebiet schon unheimlich viele immunbasierte Therapien zu haben. Ich weiß nicht genau, die wievielte Therapieoption mit Cemiplimab jetzt in der Kombinationstherapie zur Verfügung steht. Wie machen das die Kliniker? Wie wählen Kliniker aus? Wie wählen Sie unter diesen Therapieoptionen die richtige Therapie aus? Wie sehen Sie den Stellenwert von Cemiplimab in Kombination mit dieser platinhaltigen Therapie? – Vielleicht ganz kurz: Herr Eberhardt ist seit 10:05 Uhr anwesend. Willkommen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Mikro-Kurzvorlesung dazu ist: Wir hätten das Wort „Luxus“ wahrscheinlich nicht benutzt, weil wir es für eine Notwendigkeit halten, mehrere Immuncheckpoint-Inhibitoren zu haben. Uns ist völlig klar, dass wir inzwischen mehrere haben, aber Ihnen muss ich nicht sagen, dass es Lieferengpässe gibt und jeder, der mehr auf dem Markt ist, sichert uns für irgendwelche Probleme ab. Insofern nehmen wir es erst einmal mit großer Gelassenheit und Freude zur Kenntnis.

Trotzdem: Die Diskussionen, die wir haben, sind im Kontext von Cemiplimab nicht komplett neu. Die erste Diskussion ist Monotherapie versus Kombitherapie. Das haben wir hier schon öfter diskutiert. Der erste klinische Entscheidungspunkt bei einem Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und metastasiert systemisch therapiepflichtig ist die Frage: Braucht er am Anfang direkt eine Chemotherapie? In den ersten sechs Monaten verlieren Immunmonotherapien gegen Immunchemotherapien, weil einige Patienten versterben, bevor die Immuntherapie funktioniert. Das heißt, die erste Diskussion ist Kombinationstherapie. Das ist in dieser Studie beantwortet worden, weil alle Patienten den Immuncheckpoint-Inhibitor plus die Chemotherapie bekommen haben. Das stellt aber für uns den indirekten Vergleich mit einer Monoimmuntherapie durchaus infrage, weil wir klinisch zuerst die Entscheidung fällen würden, ob die Patienten überhaupt dafür geeignet wären.

Das heißt, die kritische Frage ist die, die Sie eben mit dem Wort „Luxus“ indirekt adressiert haben. Was ist der beste Immuncheckpoint-Inhibitor, oder bei Nivo/Ipi: Was ist die beste Kombination? Dann können wir noch diskutieren, was der beste Kombinationschemotherapie-Partner ist und vor allem, wie lange wir Chemotherapie geben müssen. Das sind die Studien, die wir jetzt machen müssen. Studien laufen dazu. Das sind aber direkte Vergleiche. Dann haben wir auch nicht das Problem des Bias vielleicht bei der Selektion von Patienten in den verschiedenen Subgruppen.

Von unserer Seite aus zum jetzigen Zeitpunkt: Ja, wir würden Cemiplimab als gleichwertig mit den anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren sehen. Wir denken, dass wir es mit einer Oder-Funktion in die Leitlinien aufnehmen sollten, wie wir es bisher auch getan haben, und die anderen Fragen sehen wir im Moment als offen. Wir sehen mit großer Freude die indirekten Vergleiche, weil sie eine gute Basis für Hypothesen sind. Es ist zumindest legitim, diese Studien durchzuführen und es nicht das Risiko gibt, dass eine von vornherein schlechter abschneiden wird. Auf der anderen Seite, wenn wir heute die Anzahl der Studienpatienten und dann hier Subgruppen zwischen 50 und 80 Patienten sehen, ist es, glaube ich, nicht viel mehr als hypothesengenerierend. Wir finden es schwierig, daraus wirklich endgültige Vergleiche abzuleiten.

Ein weiterer Punkt in diesem Kontext: Eine der kritischen Fragen ist für uns, wie lange die Dauertherapien laufen müssen. Wie lange muss die Therapie gehen? Wie lange können Intervalle gehen? Auch das ist mit einer Studie nicht zu beantworten. Die Ergebnisse, die wir von Cemiplimab sehen, sind höchst erfreulich. Aber ein Punkt, den wir in der Stellungnahme, glaube ich, formuliert haben, ist: Es ist ein Zusatz, ein Add-on. Wir haben eine zusätzliche Möglichkeit, zu behandeln, aber wir können anhand dieser Studien nicht sagen, dass eine besser oder schlechter als die andere ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Vielleicht eine kurze Korrektur: Ich wollte nicht „Luxus“ sagen, aber im Verhältnis zu den Indikationen, die wir heute noch beraten, ist es hier ein richtiger Korb, aus dem man auswählen kann. – Herr Dr. Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich will nicht viel dazu sagen, Herr Wörmann hat das sehr ausführlich geschildert. Vielleicht noch ein klinischer Punkt: Wir haben im Stadium 4 mittlerweile die Patienten mit oligometastatischer Erkrankung, die wir mit Systemtherapie plus Lokaltherapie behandeln wollen, um ihnen längerfristiges Überleben möglich zu machen. Gerade bei diesen Patienten ist es extrem wichtig, zum Beispiel die Kombinationspartner der Immuntherapie initial frei wählen zu können. Wir haben jetzt mit Cemiplimab nicht nur die Möglichkeit, auf jeden Fall cisplatinhaltige Kombinationen zu nehmen, weil wir wissen, dass die zusätzlich einen gewissen Benefit bezüglich der Remissionsergebnisse bringen, sondern auch die Möglichkeit, zum Beispiel Cisplatin plus taxanhaltige Therapie zu nehmen. Da wissen wir zum Beispiel im Stadium 3, auch bei fortgeschrittener 3B-Erkrankung, dass wir damit noch sehr gute Remissionen erzielen können. Das ist gerade bei solchen Patienten extrem wichtig.

Fazit für uns als Kliniker: Es ist damit eine zusätzliche Möglichkeit, initial sehr individuell die Kombinationspartner der Immuntherapie, wie Herr Wörmann das gesagt hat, nicht nur vom Carbo auf das Cis, sondern auch zum Beispiel auf die Taxane zu wechseln. Das bringt für die initialen Patienten mit oligometastatischer Erkrankungen zum Beispiel auf jeden Fall einen Benefit. Das haben wir in der Praxis immer wieder gesehen. Es ist schwierig, so etwas in großen randomisierten Studien zu machen, weil diese Patienten doch relativ selten sind. Aber es zeigt, dass wir solche Entscheidungen klinisch jetzt viel individueller und sehr personalisiert treffen können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Pitura, Sie haben eine Frage.

Frau Pitura: Meine Frage betrifft die vorgelegten indirekten Vergleiche und richtet sich zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer. In der EMPOWER-Lung 3-Studie standen dem Prüfarzt sowohl Cisplatin als auch Carboplatin zur Verfügung, während die

Vergleichspopulation, also die Kontrollpopulation, in den indirekten Vergleichen reduziert wurde. Das wurde auf Patienten eingegrenzt, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden, bzw. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes zwar für Cisplatin geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses oder Sicherheitsprofils mit Carboplatin besser behandelt werden sollten. Man hat diese Population auf diese Patienten eingegrenzt, und das wirft die Frage auf, wie vergleichbar die Populationen im indirekten Vergleich sind, da möglicherweise potenziell fittere Patienten in der Vergleichsgruppe enthalten sind. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass die Umfrage, die auf der Vergleichsseite durchgeführt wurde, in der EMPOWER-Lung 3 nicht notwendig gewesen wäre, da die Prüfarzte sowohl Cisplatin als auch Carboplatin verordnen konnten. Ich wollte daher fragen, für wie vergleichbar Sie diese Populationen halten, wenn Cisplatin auch auf der Interventionsseite zur Verfügung stand. Für wie vergleichbar halten Sie die beiden Gruppen, und wie viele Patienten haben tatsächlich Cisplatin erhalten?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg, wie viele haben es erhalten?

Herr Eheberg (Sanofi-Aventis): Ich würde gerne mit der anderen Frage beginnen, nicht, wie viele Patienten es erhalten haben, sondern für wie vergleichbar wir es halten. Wir haben die Einschränkung gemacht, um die Vergleiche so gut wie möglich durchführen zu können und eine vergleichbare Basis an den Chemotherapien zu haben. Was wir nicht hatten, ist diese retrospektive Einteilung, was aber nicht so relevant ist, da in der Studie alles miteinander kombiniert werden konnte, sodass eine Einschränkung von einigen der KEYNOTE-Studie, dass dort immer nur eine der Platinkomponenten überprüft worden ist, für uns für die Cemiplimab-Studie, für die EMPOWER-Lung 3 nicht relevant war.

Daher halten wir den indirekten Vergleich durchaus für sehr belastbar und für so gut durchgeführt, wie es in dem Punkt geht, und trotz der kleinen Patientenpopulationen durch die Teilpopulationsbildung für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die Anzahl der Patienten habe ich gerade nicht vorliegen, ich weiß aber, dass wir unter 20 Prozent waren, also eigentlich eine relativ geringe Anzahl an cisplatinhaltigen Therapien hatten. Insofern ist es eine noch mal sehr viel kleinere Gruppe, die Cisplatin bekommen hat, die wir ausschließen oder ausgeschlossen haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dr. Kienitz hat vielleicht etwas zu den Zahlen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, genau, da kann ich tatsächlich aushelfen. Im Cemiplimab-Arm haben insgesamt 32 von 217 Patienten, das sind, wie Herr Eheberg ausgeführt hat, deutlich unter 20 Prozent, also 14,7 Prozent der Patienten, eine Cisplatin-Kombination erhalten, und im Placebo-Arm waren es 18 von 110, und damit 16,4 Prozent der Patienten. Vielleicht noch ein weiterer Aspekt, den wir auch gesehen haben: Es gibt Untersuchungen dazu, dass Cis- und Carboplatin, was die Wirksamkeit angeht, in Kombination mit Drittgenerationszytostatika quasi gleichwertig sind. Dazu gibt es, soweit ich weiß, einen Cochrane Review und Publikationen, sodass das für uns ein Argument war, zu sagen, diese Zusammenziehung sozusagen auf unserer Seite ist durchaus statthaft, weil sich, wie gesagt, laut Literaturangaben wirkungstechnisch kein relevanter Unterschied ergibt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Vervölgyi und Frau Müller haben eine Rückfrage dazu, aber zunächst Frau Pitura. War das zur Vergleichbarkeit der Studienpopulation? Ich weiß nicht genau, ob Ihnen das als Antwort ausgereicht hat.

Frau Pitura: Ja, vielen Dank. Dieser Wert unter 20 Prozent Cisplatin-Behandelte ist sehr relevant bei der Beurteilung der Frage. Danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wunderbar. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte auf Ihren letzten Punkt eingehen, Herr Kienitz, nämlich, dass die eigentlich als gleichwertig gelten. Das gilt im indirekten Vergleich nur dann, wenn die Populationen ähnlich genug sind. Wir haben in den KEYNOTE-Studien eine Einschränkung auf

der Basis einer Befragung. Das heißt, es sind nur die Patienten drin, für die Cisplatin entweder geeignet war oder für die Gründe gegen Cisplatin gesprochen haben, während das in der EMPOWER-Studie nicht der Fall ist. Ein richtiger Vergleich wäre hier eigentlich gewesen, die Gesamtpopulation der KEYNOTE-Studien zu nehmen, weil bei denen genau diese Frage nicht gestellt wurde, also keine Einschränkung auf diese Patienten vorgenommen worden ist. Wieso haben Sie die nicht berücksichtigt?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg, bitte.

Herr Eheberg (Sanofi-Aventis): Wir haben die Gesamtpopulationen deshalb nicht herangezogen, weil wir diese Umfrage hatten und weil nicht alle Optionen verfügbar waren. Somit hätten wir Patienten drin gehabt, die im Rahmen der Studie ... (akustisch unverständlich) und nachträglich eigentlich beschlossen wurde oder nachträglich überprüft wurde, ob nicht eine andere Behandlung vielleicht eine genauso gute, vielleicht eine bessere Option gewesen wäre. Das ist bei den Chemotherapien sehr schwer zu sagen, aber genau deshalb haben wir uns auf die Patientenpopulationen, die auch in den Dossiers gut beschrieben worden sind, – –

Der zweite Punkt ist, weil sie in den Dossiers mit den entsprechenden Baseline-Charakteristika und den zugrunde liegenden Endpunkten sehr gut beschrieben worden sind. Deshalb haben wir uns in erster Linie auf die Dossiers und die darin aufgearbeiteten Populationen gestürzt und erst im zweiten Schritt, wenn wir wie zum Beispiel bei den Patienten unter 50 Prozent dazu gezwungen waren, haben wir versucht, quasi auf andere Quellen zurückzugehen und ... (akustisch unverständlich)

Der nächste Punkt ist: Es gibt weder bei den Cemiplimab-Studien noch, soviel ich weiß, bei den Studien zu Pembrolizumab einen Interaktionsterm, der jemals gezeigt hat, dass zwischen cisplatin- und carboplatinhaltiger Therapie eine Interaktion vorliegt. Auch das lässt uns, sag ich einmal, sehr positiv darauf schauen, dass es nicht notwendig ist, dass dieser bis auf den letzten Punkt quasi ausgeglichen ist, da es, wie wir gerade gehört haben, eine relativ kleine Population ist, plus wir haben hier eigentlich keine Interaktions-p-Werte, die nahelegen, dass wir diesen Faktor so berücksichtigen müssen. Deshalb glauben wir, dass der indirekte Vergleich an der Stelle sehr geeignet ist, auch wenn wir nicht die Gesamtpopulation, sondern die Teilpopulationen im Prinzip herangezogen haben, um zu vergleichen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Vervölgyi, war das eine Antwort auf Ihre Frage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht so richtig. Ich habe das so verstanden, dass Sie versucht haben, die Therapien möglichst gleich zu machen, aber dadurch erkaufen Sie sich auf der anderen Seite Ungleichheiten in den Populationen. Das ist doch eine Abwägung, die man treffen muss. Ich meine, in Zweifel muss man beides machen, um zu schauen, welchen Einfluss das hat. Was die Interaktionen angeht: Wir wissen alle, wie viel Power so ein Interaktionstest hat. Bei kleinen Populationen ist es schwierig, eine Interaktion zu zeigen, wenn eine da ist. Ob das ein ausreichendes Argument ist, möchte ich auch infrage stellen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Eheberg (Sanofi-Aventis): Ja, gerne. Gut, dass die Interaktions-p-Werte oder die ... (akustisch unverständlich) bei kleinen Populationen schwierig werden, ist hinreichend bekannt. Auf der anderen Seite ist es nun einmal das Maß, mit dem wir überprüfen, ob Subgruppeneffekte vorliegen. Das ist auch als Standard vorgegeben, was wir jetzt seit nicht ganz zehn Jahren durchführen. Aber die Interaktions-p-Werte haben ... (akustisch unverständlich) einräumen bei der Beurteilung.

Der andere Punkt ist: Die Baseline-Charakteristika, die Sie gerade genannt haben, sind auch unter den Teilpopulationen. Nicht nur die Gesamtpopulationen sind vergleichbar, auch die Teilpopulationen, soweit wir sie überprüfen konnten, sind an der Stelle recht gut vergleichbar. Wir sehen hier nicht den Punkt, dass wir eine Unsicherheit in den Teilpopulations-Baselinecharakteristika eingekauft hätten. Auch hier sind die Studien relativ gut vergleichbar,

inhaltlich gut vergleichbar, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können, insbesondere für einen Endpunkt wie OS, der doch gegen viele verzerrende Faktoren sehr innert ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, das müssen wir so hinnehmen, Herr Vervölgyi. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Bei mir geht es in die gleiche Richtung wie das, was Herr Vervölgyi gerade versucht hat, darzustellen. Vielleicht formuliere ich es etwas anders. Diese Einschränkung in der KEYNOTE-24-Studie auf Patienten, für die Carboplatin eine geeignete oder geeignetere Therapieoption als Cisplatin darstellt, war sozusagen vor der Anpassung der Arzneimittelrichtlinie und wurde deshalb damals durchgeführt. Inzwischen wurde, wir wissen das, die Arzneimittelrichtlinie Anlage VI entsprechend angepasst, dass es eine Gleichwertigkeit für Cis- und Carboplatin gibt. Aber die Frage ist nicht, ob sich die beiden bezüglich der Ergebnisse unterscheiden. Zumindest beim Overall Survival ist auf höchster Evidenzstufe eindeutig nachgewiesen, dass ein solcher Unterschied nicht zu erwarten ist. Das ist nicht das Problem, sondern das Problem ist, ob diese Patienten, bei denen man sich für Carboplatin entschieden hat, als geeignetere – Carboplatin ist vom Nebenwirkungsprofil her etwas weniger kritisch als Cisplatin – ob das eventuell eine Subpopulation ist, die andere Charakteristika hat.

Das ist die Frage, die auch an die Fachgesellschaften geht: Sind es zum Beispiel die, die damals kränker waren, denen man – ich sage es einmal etwas salopp – Cisplatin nicht zumuten wollte? Dann könnte das auch unabhängig von den Ergebnissen zu einer Verzerrung führen. Vielleicht können die Fachgesellschaften dazu etwas sagen, nach welchen Kriterien sie auswählen, ob Patienten Cis- oder Carboplatin bekommen, und ob sich das seit der Zeit der KEYNOTE-24-Studie geändert hat. Unterscheiden sich die Patienten voneinander, für die Sie sich für Cis- oder Carboplatin entscheiden? Worin unterscheiden sie sich? Wir wissen inzwischen, dass es ein relativ geringer Prozentsatz war, der in der EMPOWER-Lung-Studie Cisplatin bekommen hat. Gibt es einen Unterschied, wenn man sich die anschaut, die jetzt Carboplatin, und die, die früher Carboplatin bekommen haben?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, unterscheiden sich die Patienten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich sind mir zu viele Konjunktive in der Diskussion, aber zu den Sachfragen: Es gibt klare Kontraindikationen. Cisplatin orientiert sich an der GFR, da gibt es durchaus eine Lernkurve in den letzten Jahren. Früher gab es eine Grenze bei 60, die inzwischen auf 40 heruntersetzt wurde, weil wir gemerkt haben, dass wir auch Patienten mit etwas eingeschränkter GFR mit Cisplatin behandeln können. Die Gegenseite dazu ist Carboplatin. Vorbestehende Knochenmarksuppression oder Knochenmarksinsuffizienz, eine Thrombozytopenie aus anderen Gründen sind eher eine Kontraindikation gegen Carboplatin. Insofern gibt es medizinische Gründe, das direkt zu differenzieren.

Mein anderer Eindruck ist, dass es ganz wesentlich institutionsabhängig ist. Es gibt Institutionen, gerade auch Praxen, die sich völlig auf eines dieser Präparate eingestellt haben, und das an sich ist ein hoher Wert, weil das Personal mit allem umgehen kann, mit der Wässerung bei Cisplatin. Dann läuft das gut, dann passiert da auch nichts, genauso mit der posttherapeutischen Überwachung bei den Carboplatin-Patienten mit den etwas engmaschigeren Blutbildern.

Jetzt darf mir Wilfried Eberhardt aus Essen widersprechen, aber das ist ein Cisplatin-Zentrum. Insofern gibt es dort einen gewissen Bias, weil sie das so etabliert haben, dass sie damit gut zurechtkommen. Also die Antwort direkt auf Frau Müller: Nein, ich sehe im Moment keinen grundsätzlichen Schwenk und auch nicht einen grundsätzlichen Schwenk in den letzten fünf bis sieben Jahren, der von mir aus einen Bias oder die Annahme eines Bias gut rechtfertigen würde.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann dem eigentlich nichts hinzufügen. Ich habe es gerade angedeutet, es gibt bestimmte Patienten, bei denen man ein wenig das Feeling hat, dass man lieber Cisplatin nimmt, aber genauso gut kann man das Carboplatin nehmen. Ich bin da nicht komplett festgelegt, auch wenn wir uns als Zentrum sehr klar geoutet haben. Aber es ist richtig, da hat sich nicht viel geändert. Es ist zentrumsabhängig, und die Zentren, die vor zehn Jahren Carboplatin genommen haben, nehmen auch jetzt Carboplatin.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Müller, hat Ihnen das geholfen?

Frau Dr. Müller: Ja, das hat mir extrem geholfen. Ich weiß – Herr Eberhardt, Sie haben für Cisplatin lange die Fahne hochgehalten –, dass Sie wahrscheinlich zu den Cisplatin-Zentren gehören, aber das heißt für mich im Fazit, dass im Vergleichsarm in den KEYNOTE-Studien grundsätzlich ganz andere Patienten waren als in der EMPOWER-Lung 3-Studie, die erst einmal plausibel ist, dass die sich unterscheiden, wahrscheinlich in dem Ausmaß, auch unter Berücksichtigung des geringen Anteils derer, die in der EMPOWER-Studie überhaupt noch Cisplatin bekommen haben, von Ihnen nicht so hochgehängt werden würde, dass Sie eine relevante Verzerrung, eine Unterschiedlichkeit der Populationen an sich erwarten würden. So habe ich das mitgenommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Vervölgyi noch einmal dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte noch einen Punkt ergänzen, nämlich wie groß die Verzerrung ist und wie gut man das abschätzen kann. Ich habe jetzt bei Ihnen, Herr Wörmann und Herr Eberhardt, verstanden, dass sich an den Therapien oder der Auswahl zwischen Carbo- und Cisplatin nicht viel geändert hat. Wenn man sich aber anschaut, wie viele Patienten durch dieses CPC-Survey, das in den KEYNOTE-Studien durchgeführt wurde, allein deshalb rausgeflogen sind, weil sie die Kriterien nicht erfüllt haben, ist es ungefähr die Hälfte. Das heißt, hier ist aus welchen Gründen auch immer eine massive Selektion der Patienten vonstattengegangen, die dazu zu beitragen kann, dass es sich tatsächlich um andere Patienten handelt. Ob man damals im deutschen Versorgungskontext vielleicht anders vorgegangen ist als heute, ist im Rahmen einer internationalen Studie, die auch schon einige Jahre her ist, gegebenenfalls doch anders gewesen, allein deshalb, weil so viele Patienten herausfallen. Ich glaube, dass man das nicht außer Acht lassen sollte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann hatte sich noch davor gemeldet. Vielleicht können Sie die Frage, ob sich die Patienten nicht doch unterscheiden, gleich mit beantworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt ist: Das war nicht nur die Bestätigung, dass ich mich in diesem Palais von Frau Müller mit ihrer Zusammenfassung gut verstanden gefühlt habe. Der Punkt von Herrn Vervölgyi: Ganz grundsätzlich glaube ich immer, dass es wichtig ist, zu schauen, welche Patienten man nicht in Studien eingeschlossen hat. Wir sind zunehmend dabei, dass wir darauf achten, dass die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten möglichst klein ist. Trotzdem passt das, was Sie eben gesagt haben, zum Wissen mit dem Konjunktiv. Es könnte sein, dass es so wäre. Insofern ist es wichtig zu dokumentieren, ausschließen kann man es nicht. Auf der anderen Seite kann ich es nicht präziser sagen, als ich es jetzt formuliert habe. Grundsätzlich stimme ich Ihnen zu, aber ohne wirkliche Daten mag ich auch nicht ja sagen, dass es so stattgefunden hat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Vervölgyi, vielleicht können Sie es konkretisieren.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich gebe Herrn Wörmann Recht. Wir arbeiten hier viel mit Konjunktiven, aber das liegt daran, weil wir keine Daten haben. Wir müssen mit dem umgehen, was wir haben, und wir müssen die möglichen Schlussfolgerungen, die man daraus ziehen kann, irgendwie abschätzen. Natürlich wäre es mir auch lieber, wir hätten hier knallharte Daten, die sagen, das sind die gleichen Patienten und das, was wir am Ende im indirekten Vergleich

herausbekommen, ist total valide. Aber dafür haben wir, glaube ich, nicht genug Informationen. Das ist der Grund, weshalb man hier so viel mit Konjunktiven arbeiten muss.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Sanofi-Aventis): Der Unsicherheit tragen wir Rechnung. Durch die Einschätzung des Zusatznutzens haben wir das getan. Ich möchte noch eines dazu sagen: Bei den KEYNOTE-Studien war das – das erklärt vielleicht den großen Anteil, der hinausselektiert worden ist – durch das Studiendesign nur eine Option, in dem Fall Carboplatin bei 42 möglich, anders als bei der EMPOWER-Lung, wo beide zu ... (akustisch unverständlich). Es ist auch etwas anderes, ob ich hier quasi nochmal herausselektieren müsste. Ich denke, auch das erklärt den größeren Anteil, der hinausselektiert werden musste, einfach durch das Studiendesign. Die Anpassungen, die wir darauf basiert haben, sind aber gut genug, um beide Populationen vergleichen zu können und aus unserer Sicht einen guten indirekten Vergleich, der belastbar ist, durchführen zu können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg, Sie sind unheimlich schlecht zu verstehen. Vielleicht schauen Sie noch einmal nach. Es hört sich an wie ein Wackelkontakt. – Frau Müller, eine Rückfrage dazu?

Frau Dr. Müller: Genau. Ich wollte Sie auch darum bitten, nachzuschauen. Es ist immer ein bisschen abgehackt bei Ihnen, zwischendurch relativ leise und abgehackt. – Man muss auch sagen, dass diese retrospektive Befragung damals durchgeführt wurde, weil wir das wegen der Arzneimittelrichtlinie haben wollten, wegen der Präferenz für Cisplatin, die sich nur auf den Progress und nicht auf das OS bezogen hat. Es wurde die Frage gestellt, ob Carboplatin eine geeignetere Therapieoption als Cisplatin ist – mit der Unterstellung, wenn es geht, ist Cisplatin zu präferieren. Das ist für mich sehr schwer auseinanderzubekommen. Die Fragestellung ist, ob die Carboplatin-Patienten, die dadurch herausfielen, irgendwie anders sind, als die, die drin blieben. Ich finde es äußerst schwer, dazu eine Aussage zu machen oder auch nur zu vermuten. Diese Kriterien, die da genannt wurden, sind keine, die wirklich Kriterien sind, die bedeuten, man muss dann Cisplatin geben. Ich bin mir nicht sicher. Möglicherweise sind die, die Carboplatin erhalten hätten, nicht wegen Niereninsuffizienz oder so etwas oder einer schlechten GFR, dann die, die rausgeflogen sind. Das weiß ich nicht. Es sind eventuell die etwas gesünderen gewesen, mit diesen Kriterien, die damals angelegt wurden, die eng und eigentlich auch unnötig waren. Für mich sind da immer noch Fragezeichen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, wir bekommen jetzt nicht mehr Licht in diese Dunkelheit. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Wir haben uns über verschiedene Auswahlkriterien unterhalten, über die zVT, über die Vergleichbarkeit der Populationen. Dann würde ich das jetzt nicht weiter künstlich in die Länge ziehen. Herr Dr. Kienitz, würden Sie den Abschluss machen? Oder wer macht das von Ihnen?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Gerne, Frau Dr. Behring. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich glaube, wir haben eine wirklich gute und umfassende Diskussion gehabt, gerade auch, was den indirekten Vergleich angeht. Es gibt natürlich Unsicherheiten, das ist deutlich geworden, das ist uns auch bewusst. Herr Eheberg hat schon gesagt, den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen haben wir in der abschließenden Forderung, die wir gestellt haben, obwohl der indirekte Vergleich, über den wir jetzt hauptsächlich diskutiert haben, sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben hat, dass das, glaube ich, aus unserer Sicht ein guter Kompromiss wäre. Das ist etwas, was wir insbesondere diskutiert haben. Weil Cis und Carbo doch recht vergleichbar sind und wir nicht unbedingt sagen können, dass es große Unterschiede bei den Patientengruppen gibt, denken wir nach wie vor, dass diese Einstufung letztendlich durchaus valide und korrekt wäre. Das wäre unser Abschlussstatement zu der Diskussion. Vielen Dank an alle Diskutanten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke auch. Wir sehen uns in 20 Minuten wieder. Das Team wechselt an verschiedenen Stellen, und dann haben wir wahrscheinlich weniger Therapieoptionen zur Auswahl zu diskutieren. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-048-z Cemiplimab

Stand: April 2023

| I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA | |
|--|--|
| Cemiplimab [NSCLC, Erstlinie] | |
| Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo | |
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Ausgeschlossen wurden Arzneimittel zur Therapie eines NSCLC mit ALK-Translokation, EGFR-, BRAF-, ROS1-, oder RET-Mutationen. |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. | nicht angezeigt |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen | Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none"> – Atezolizumab (Beschlüsse vom 02.04.2020 und 19.11.2021) – Cemiplimab (Beschluss vom 20.01.2022) – Ipilimumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Nivolumab (Beschluss vom 03.06.2021) – Pembrolizumab (Beschlüsse vom 28.01.2020, 19.09.2019 und 03.08.2017) Richtlinien: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use): Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) – Kombinationstherapie |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | Siehe systematische Literaturrecherche |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Cemiplimab L01FF06 Libtayo | <p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> „LIBTAYO in combination with platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with NSCLC expressing PD-L1 (in $\geq 1\%$ of tumour cells), with no EGFR, ALK or ROS1 aberrations, who have:</p> <ul style="list-style-type: none"> • locally advanced NSCLC who are not candidates for definitive chemoradiation, or • metastatic NSCLC.“ |
| Zytostatika: | |
| Cisplatin L01XA01 generisch | Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden. |
| Docetaxel L01CD02 generisch | <p>Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom: Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.</p> |
| Etoposid L01CB01 Riboposid | <p>Kombinationstherapie folgender Malignome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Palliative Therapie des fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %), [...] |
| Gemcitabin L01BC05 generisch | Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden. |
| Ifosfamid L01AA06 | <p>Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome: Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.</p> |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|--|
| Holoxan | |
| Mitomycin L01DC03 generisch | Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: [...] nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom [...]. |
| Nab-Paclitaxel L01CD01 Abraxane | Abraxane ist in Kombination mit Carboplatin indiziert für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist. |
| Paclitaxel L01CD01 generisch | Fortgeschrittenes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC): Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. |
| Pemetrexed L01BA04 generisch | Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. |
| Vindesin L01CA03 Eldesine | Kombinationschemotherapie: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Stadium IIIB, IV). |
| Vinorelbin L01CA04 generisch | Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4). |
| Antikörper: | |
| Atezolizumab L01XC32 Tecentriq | Tecentriq wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Tecentriq wird angewendet in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives NSCLC haben. |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|--|
| | Tecentriq als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ der Tumorzellen (tumour cells, TC) oder $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (immune cells, IC) aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives NSCLC haben. |
| Bevacizumab L01XC07 Avastin | Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet. |
| Cemiplimab L01FF06 Libtayo | LIBTAYO 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: <ul style="list-style-type: none"> · Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder · Patienten mit metastasiertem NSCLC. |
| Durvalumab L01FF03 Imfinzi | IMFINZI in Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positiv Mutationen. |
| Ipilimumab L01XC11 Yervoy | YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. |
| Nivolumab L01XC17 Opdivo | OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. |
| Pembrolizumab L01XC18 Keytruda | KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR oder ALK-positiv Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. |

| II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet | |
|---|---|
| | KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt. [...] |
| Tremelimumab L01FX20 Tremelimumab AstraZeneca | Tremelimumab AstraZeneca in Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-048z (Cemiplimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. März 2023

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | 3 |
| 1 Indikation..... | 5 |
| 2 Systematische Recherche..... | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 Cochrane Reviews..... | 6 |
| 3.2 Systematische Reviews..... | 11 |
| 3.3 Leitlinien..... | 42 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie..... | 70 |
| Referenzen..... | 73 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| ABC | atezolizumab/bevacizumab/chemotherapy |
| AE | Adverse event |
| AFA | Afatinib |
| ALK | Anaplastic Lymphoma Kinase |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| ASCO | American Society of Clinical Oncology |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATEZO | Atezolizumab |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| Bev | Bevacizumab |
| BSC | Best supportive care |
| CIS | Cisplatin |
| CNS | Zentrales Nervensystem/central nervous system |
| CTX | Cytotoxic Chemotherapy |
| DAHTA | DAHTA Datenbank |
| DCR | Disease Control Rate |
| DOC | Docetaxel |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EGFR | Epidermal Growth Factor Receptor |
| EORTC | European Organisation for QLQ Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire |
| EPHPP | Effective Public Health Practice Project Tool |
| ERL | Erlotinib |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| Gem | Gemcitabin |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HR | Hazard Ratio |
| ICI | Immune-Checkpoint Inhibitor |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| k.A. | Keine Angaben |
| KI | Konfidenzintervall |
| KRAS | Kirsten rat sarcoma oncogene Mutation |

| | |
|--------|---|
| LoE | Level of Evidence |
| M+ | mutation positive (EGFR) |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NINTE | Nintedanib |
| NIVO | Nivolumab |
| NSCLC | non-small cell lung cancer |
| NSQ | Non-Squamous |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objective response rate |
| OS | Overall Survival |
| PAX | Paclitaxel |
| PC | paclitaxel and carboplatin |
| PD-1 | anti-programmed cell death receptor 1 |
| PD-L1 | antiprogrammed cell death ligand |
| PEM | Pemetrexed |
| PEMBRO | Pembrolizumab |
| PFS | Progression Free Survival |
| Pt+B | Platinum plus Bevacizumab |
| QoL | Quality of Life |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RR | Relatives Risiko |
| SQ | Squamous |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TA | Targeted Agent |
| TKI | Tyrosinkinsaseinhibitor |
| TPS | Tumor Proportion Score |
| TRAE | Treatment related adverse event |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| TTP | Time to Progression |
| VEGFR | Vascular endothelial growth factor receptor |
| VTE | Venous Thromboembolism |
| WHO | World Health Organization |
| WMD | Weighted mean difference. |
| WT | Wild Type |

1 Indikation

Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 03.06.2021 durchgeführt, die folgenden am 13.06.2022 und 17.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3548 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 49 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Ferrara R et al., 2021 [12].

Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To determine the effectiveness and safety of first-line immune checkpoint inhibitors, as monotherapy or in combination compared to platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), according to the level of PD-L1 expression.

Methodik

Population:

- participants with metastatic NSCLC or locally advanced NSCLC not susceptible to curative treatment. People should have not received any first-line systemic treatment.

Intervention/Komparator

- Single-agent immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy \pm bevacizumab).
- Doublet immune checkpoint inhibitors (ICIs) versus standard first-line therapy (doublet chemotherapy \pm bevacizumab).

A doublet chemotherapy regimen includes any platinum-based doublet along with a third-generation agent (i.e. gemcitabine, vinorelbine, taxanes, pemetrexed).

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, HRQoL, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 31st December 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

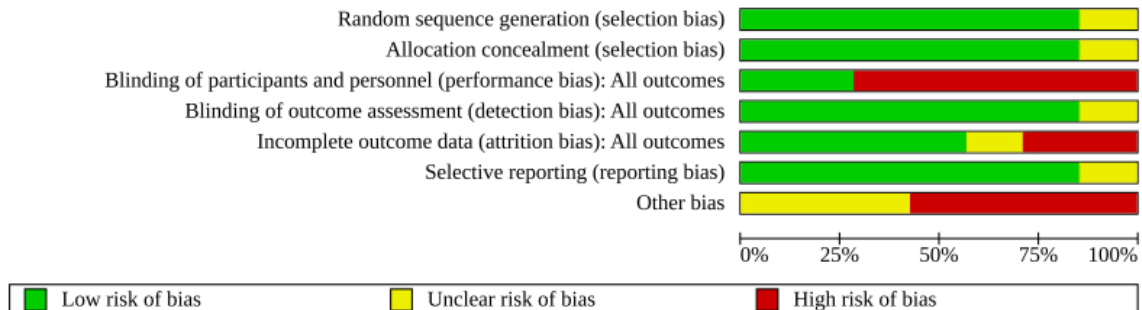
- 15 trials (seven completed and eight ongoing trials)
- Data for 5893 participants from seven trials comparing first-line single- (six trials) or double- (two trials) agent ICI with platinum-based chemotherapy, one trial comparing both firstline single- and double-agent ICsI with platinum-based chemotherapy.

Qualität der Studien:

- All trials were at low risk of selection and detection bias, some were classified at high risk of performance, attrition or other source of bias. The overall certainty of evidence

according to GRADE ranged from moderate-to-low because of risk of bias, inconsistency, or imprecision.

Figure 2. 'Risk of bias' graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Note: The majority of the included trials reported their outcomes by PD-L1 expressions, with PD-L1 ≥ 50 being considered the most clinically useful cut-off level for decision makers. Also, in order to avoid overlaps between various PDL-1 expressions we prioritised the review outcomes according to PD-L1 ≥ 50 .
- **Single-agent ICI:** In the PD-L1 expression $\geq 50\%$ group single-agent ICI probably improved OS compared to platinum-based chemotherapy (hazard ratio (HR) 0.68, 95% confidence interval (CI) 0.60 to 0.76, 6 RCTs, 2111 participants, moderate-certainty evidence). In this group, single-agent ICI also may improve PFS (HR: 0.68, 95% CI 0.52 to 0.88, 5 RCTs, 1886 participants, low-certainty evidence) and ORR (risk ratio (RR):1.40, 95% CI 1.12 to 1.75, 4 RCTs, 1672 participants, low-certainty evidence). HRQoL data were available for only one study including only people with PDL1 expression $\geq 50\%$, which suggested that single-agent ICI may improve HRQoL at 15 weeks compared to platinum-based chemotherapy (RR: 1.51, 95% CI 1.08 to 2.10, 1 RCT, 297 participants, low-certainty evidence). In the included studies, treatment-related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. Grade 3-4 AEs may be less frequent with single-agent ICI compared to platinum-based chemotherapy (RR: 0.41, 95% CI 0.33 to 0.50, I² = 62%, 5 RCTs, 3346 participants, lowcertainty evidence).
- **Double-agent ICI:** Double-ICI treatment probably prolonged OS compared to platinum-based chemotherapy in people with PD-L1 expression $\geq 50\%$ (HR: 0.72, 95% CI 0.59 to 0.89 2 RCTs, 612 participants, moderate-certainty evidence). Trials did not report data on HRQoL, PFS and ORR according to PD-L1 groups. Treatment related AEs were not reported according to PD-L1 expression levels. The frequency of grade 3-4 AEs may not differ between double-ICI treatment and platinum-based chemotherapy (RR: 0.78, 95% CI 0.55 to 1.09, I² = 81%, 2 RCTs, 1869 participants, low-certainty evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

The evidence in this review suggests that single-agent ICI in people with NSCLC and PD-L1 $\geq 50\%$ probably leads to a higher overall survival rate and may lead to a higher progression-free survival and overall response rate when compared to platinum-based chemotherapy and may also lead to a lower rate of adverse events and higher HRQoL. Combined ICI in people with NSCLC and PD-L1 $\geq 50\%$ also probably leads to a higher overall survival rate when compared to platinum-based chemotherapy, but its effect on progression-free survival, overall response rate and HRQoL is unknown due to a lack of data. The rate of adverse events may not differ between groups.

This review used to be a living review. It is transitioned out of living mode because current research is exploring ICI in association with chemotherapy or other immunotherapeutic drugs versus ICI as single agent rather than platinum based chemotherapy.

Vasconcellos VF et al., 2020 [37].

Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer.

Fragestellung

To assess the effectiveness and safety of carboplatin-based chemotherapy compared with cisplatin-based chemotherapy, both in combination with a third-generation drug, in people with advanced NSCLC.

To compare the QoL of people with advanced NSCLC receiving chemotherapy with cisplatin and carboplatin combined with a third-generation drug.

Methodik

Population:

- People with pathologically confirmed NSCLC, with metastatic disease, or pleural or pericardial effusion (stage IIIB or IV)

Intervention/Komparator:

- Cisplatin plus gemcitabine versus carboplatin plus gemcitabine
- Cisplatin plus docetaxel versus carboplatin plus docetaxel
- Cisplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus paclitaxel
- Cisplatin plus vinorelbine versus carboplatin plus vinorelbine
- Cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus irinotecan

Endpunkte:

- Overall survival, Health-related quality of life (HRQoL), One-year survival rate, Objective response rate, Drug toxicities

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis Januar 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

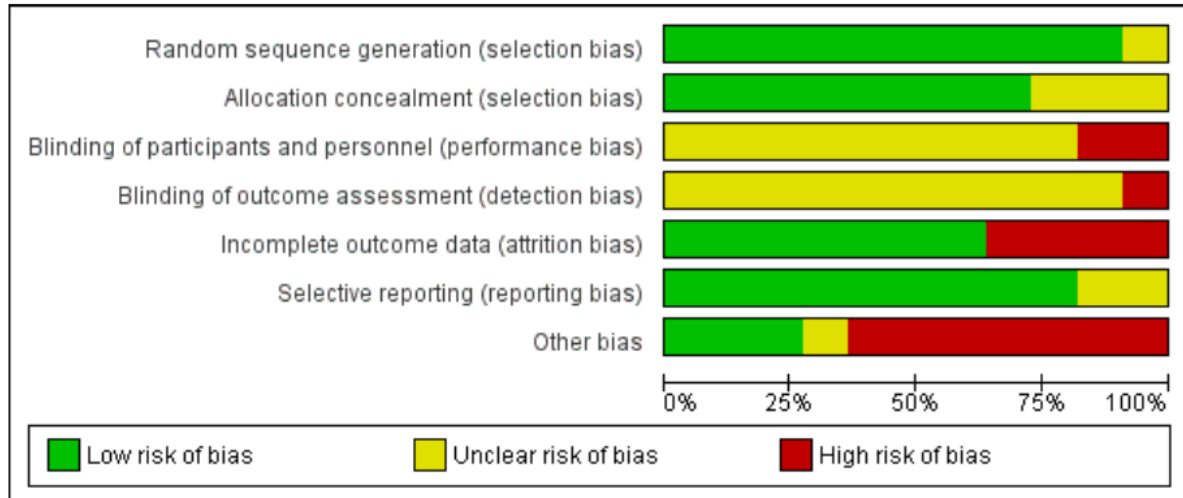
- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- one additional RCT, for a total of 11 included RCTs (5088 participants, 4046 for metaanalysis)

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- No difference in overall survival (hazard ratio (HR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.82 to 1.20; 10 RCTs; 2515 participants; high-quality evidence); one-year survival rate (risk ratio (RR) 0.98, 95% CI 0.89 to 1.08; I² = 17%; 4004 participants; all 11 RCTs; high-quality evidence); or response rate (RR 0.89, 95% CI 0.79 to 1.00; I² = 12%; all 11 RCTs; 4020 participants; high-quality evidence).
- A subgroup analysis comparing carboplatin with different doses of cisplatin found an overall survival benefit in favour of carboplatin-based regimens when compared to cisplatin at lower doses (40 to 80 mg/m²) (HR 1.15, 95% CI 1.03 to 1.28; 6 RCTs; 2508 participants), although there was no overall survival benefit when carboplatin-based chemotherapy was compared to cisplatin at higher doses (80 to 100 mg/m²) (HR 0.93, 95% CI 0.83 to 1.04; I² = 0%; 4 RCTs; 1823 participants).
- Carboplatin caused more thrombocytopenia (RR 2.46, 95% CI 1.49 to 4.04; I² = 68%; 10 RCTs; 3670 participants) and was associated with more neurotoxicity (RR 1.42, 95% CI 0.91 to 2.23; I² = 0%, 5 RCTs; 1489 participants), although we believe this last finding is probably related to a confounding factor (higher dose of paclitaxel in the carboplatin-containing treatment arm of a large study included in the analysis).
- There was no statistically significant difference in renal toxicity (RR 0.52, 95% CI 0.19 to 1.45; I² = 3%; 3 RCTs; 1272 participants); alopecia (RR 1.11, 95% CI 0.73 to 1.68; I² = 0%; 2 RCTs; 300 participants); anaemia (RR 1.37, 95% CI 0.79 to 2.38; I² = 77%; 10 RCTs; 3857 participants); and neutropenia (RR 1.18, 95% CI 0.85 to 1.63; I² = 94%; 10 RCTs; 3857 participants) between cisplatin-based chemotherapy and carboplatin-based chemotherapy regimens.
- Two RCTs performed a health-related quality of life analysis; however, as they used different methods of measurement we were unable to perform a meta-analysis. One RCT reported comparative health-related quality of life data between cisplatin and carboplatin-containing arms but found no significant differences in global indices of quality of life, including global health status or functional scales.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Advanced NSCL patients treated with carboplatin or cisplatin doublet with third-generation chemotherapy drugs showed equivalent overall survival, one-year survival, and response rate. Regarding adverse events, carboplatin caused more thrombocytopenia, and cisplatin

caused more nausea/vomiting. Therefore, in this palliative therapeutic intent, the choice of the platin compound should take into account the expected toxicity profile, patient's comorbidities and preferences.

Kommentare zum Review

- Gemischte Population; keine Subgruppenanalysen zu Therapielinie oder Stadium

3.2 Systematische Reviews

He M et al., 2021 [17].

First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 \geq 50%: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the efficacy and toxicity of first-line single-agent ICIs versus ICI combinations for advanced NSCLC patients with PD-L1 \geq 50%.

Methodik

Population:

- patients with advanced NSCLC

Intervention/Komparator

- first-line ICIs or chemo-ICIs in the treatment

Endpunkte:

- overall survival (OS), progression free survival (PFS), objective response rate (ORR) and treatment related adverse events (TRAEs) of grades 3–5

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Cochrane Library and the Clinicaltrials.gov were systematically searched to extract eligible literature until December 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Fourteen studies with 3448 patients

Qualität der Studien:

- The studies were considered adequate for performing random sequence generation and allocation concealment as well as having a low risk of detection and reporting bias. Most studies were open-label trials, and two studies had incomplete outcome data.

Studienergebnisse:

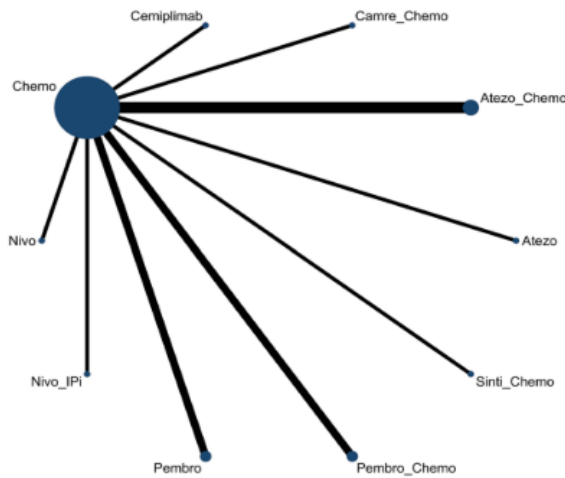


Fig. 2 Network plot of multiple therapies in the first-line treatment of advanced NSCLC with PD-L1 \geq 50%

- Chemotherapy plus ICIs significantly improved PFS and ORR compared to chemotherapy, and sinti-chemo (HR: 0.31, 95% CI: 0.20–0.49) and pembro-chemo (OR: 4.2, 95% CI: 2.6–6.7) ranked first.
- In terms of OS, cemiplimab provided the best benefit versus chemotherapy (HR: 0.57, 95% CI: 0.43–0.77), followed by atezolizumab and pembro-chemo.
- In the subgroup analysis of histological type, pembro-chemo and sinti-chemo showed the best benefit of PFS in squamous and nonsquamous NSCLC, respectively, while there was no significant difference between ICI combinations with single-agent ICIs in OS.
- Addition of chemotherapy to ICIs elevated toxicity compared to chemotherapy.

Fazit der Autoren

In the current NMA, it was found that the addition of chemotherapy to ICIs might improve PFS and ORR in advanced NSCLC patients with PD-L1 \geq 50%. However, there was no OS benefit for chemo-ICIs compared to single-agent ICIs or dual-agent ICIs. In terms of PFS and ORR, pembro-chemo, sinti-chemo and atezo-chemo might be superior choices, while in terms of OS, cemiplimab, atezolizumab and pembro-chemo might be superior choices. However, further studies of head-to-head comparisons are required.

Kommentare zum Review

- Siehe auch:
Majem, M. et al., 2021 [28]
Freemantle, N. et al., 2022 [13]

Chai Y et al., 2022 [3].

Combined Immunotherapy with Chemotherapy versus Bevacizumab with Chemotherapy in First-Line Treatment of Driver-Gene-Negative Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis

Fragestellung

network meta-analysis was conducted to summarize randomized control trials and updated results to evaluate the efficacy and safety profiles of existing first-line therapies for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) patients without known driver gene mutations.

Methodik

Population:

- patients with previously untreated advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- anti-angiogenic combined therapy to other treatment or an immunotherapy combined therapy to other treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

Cochrane Library, PubMed, Embase, Web of Science, Wanfang Data, and the China Knowledge Resource Integrated Database from January 2000 to December 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nineteen trials involving 8176 patients with driver-gene-negative advanced non-squamous NSCLC were included

Charakteristika der Population:

| | NCT Identifier Number | Published Year | First Author | Phase | Arm | Non-Squamous Patients with Survival Data |
|--|-----------------------|----------------|---------------------|-------|---|--|
| ECOG4599 | NCT00021060 | 2006 | Sandler A, et al. | III | BCP | 417 |
| | | | | | CP | 433 |
| AVAiL | NCT00806923 | 2010 | Reck M, et al. | III | BCG | 351 |
| | | | | | CG | 347 |
| JO19907 | CTI-060338 | 2012 | Niho S, et al. | II | BCP | 117 |
| | | | | | CP | 58 |
| PRONOUNCE | NCT00948675 | 2015 | Zinner RG, et al. | III | BCP | 182 |
| | | | | | Pem + Cb | 179 |
| BEYOND | NCT01364012 | 2015 | Zhou C, et al. | III | BCP | 138 |
| | | | | | CP | 138 |
| ERACLE | NCT01303926 | 2015 | Galetta D, et al. | III | Cisplatin/Pemetrexed | 60 |
| | | | | | BCP | 58 |
| KEYNOTE-021G | NCT02039674 | 2016 | Langer C, et al. | II | Pembrolizumab + Pem + Cb | 60 |
| | | | | | Pem + Cb | 63 |
| IMpower130 | NCT02367781 | 2019 | West H, et al. | III | Atezolizumab + Nab-paclitaxel + carboplatin | 451 |
| | | | | | Nab-paclitaxel+ carboplatin | 228 |
| KEYNOTE-189 | NCT02578680 | 2020 | Gadgeel S, et al. | III | Pembrolizumab + Pemetrexed + Platinum | 410 |
| | | | | | Pemetrexed + Platinum | 206 |
| CheckMate 227 4year part1A ⁱ | NCT02477826 | 2020 | Hellmann MD, et al. | III | Nivolumab + Ipilimumab | 278 |
| | | | | | Chemotherapy | 279 |
| CheckMate 227 4year part1B ⁱⁱ | NCT02477826 | 2020 | Hellmann MD, et al. | III | Nivolumab + Ipilimumab | 134 |
| | | | | | Chemotherapy | 140 |
| CheckMate 227 4year part2 ⁱⁱⁱ | NCT02477826 | 2020 | Hellmann MD, et al. | III | Nivolumab + chemotherapy | 270 |
| | | | | | Chemotherapy | 273 |
| IMpower132 | NCT02657434 | 2021 | Nishio M, et al. | III | APP | 292 |
| | | | | | PP | 286 |
| IMpower150 4 year update | NCT02366143 | 2021 | Socinski MA, et al. | III | ABCP | 350 |
| | | | | | ACP | 359 |
| | | | | | BCP | 338 |

| | NCT Identifier Number | Published Year | First Author | Phase | Arm | Non-Squamous Patients with Survival Data |
|-----------------------------|-----------------------|----------------|----------------|-------|---|--|
| CheckMate 9LA 2-year update | NCT03215706 | 2021 | Reck M, et al. | III | Nivolumab + ipilimumab + platinum-doublet | 248 |
| | | | | | Chemotherapy | 247 |
| CameL | NCT03134872 | 2021 | Zhou, et al. | III | Camrelizumab + Pem + Cb | 205 |
| | | | | | Pem + Cb | 207 |
| RATIONALE 304 | NCT03663205 | 2021 | Lu S, et al. | III | Tislelizumab + chemotherapy | 222 |
| | | | | | Chemotherapy | 110 |
| ORIENT 11 | NCT03607539 | 2021 | Yang Y, et al. | III | Sintilimab + pemetrexed + platinum | 266 |
| | | | | | Pemetrexed + platinum | 131 |
| GEMSTONE-302 | NCT03789604 | 2021 | Zhou C, et al. | III | Sugemalimab + platinum-based chemotherapy | 191 |
| | | | | | Platinum-based chemotherapy | 96 |

Studienergebnisse - OS and PFS

- Sixteen trials included a total of 7802 individual patients, where 2181 received IC, 1601 patients received BC, 350 patients received BIC, 248 patients received DIC, 278 patients received DI, and 3144 patients received CT, provided OS data. Nineteen trials included a total of 8535 individual patients, where 2806 received IC, 1601 patients received BC, 350 patients received BIC, 248 patients received DIC, 278 patients received DI, and 3481 patients received CT, provided PFS data.
- IC had significantly prolonged OS (HR, 0.80; 95% CI: 0.67–0.95) and PFS (HR, 0.68; 95% CI: 0.53–0.86) compared with BC. BIC had significantly longer PFS (HR, 0.62; 95% CI:

0.41–0.95) but not OS (HR, 0.78; 95% CI: 0.58–1.04) compared with BC. BIC (HR, 0.70; 95% CI: 0.52–0.95/HR, 0.53; 95% CI: 0.34–0.86) and IC (HR, 0.73; 95% CI: 0.63–0.83/HR, 0.59; 95% CI: 0.51–0.68) had both longer OS and PFS than CT. DIC had significantly longer OS (HR, 0.69; 95% CI: 0.49–0.98) but not PFS (0.28, 0.95–1.76) compared with CT. BC and DI were statistically equivalent to CT for OS and PFS (Figure 3A).

Fazit der Autoren

In conclusion, this NMA suggested that IC is a better efficient first-line therapy for patients with driver-gene-negative non-squamous advanced NSCLC, with prolonged PFS and OS and comparatively lower risk of 3 TRAEs in comparison to BC.

Chen J et al., 2022 [5].

Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis

Fragestellung

To review the efficacy and safety of regimens containing anti-PD-1/PD-L1 and bevacizumab for patients with advanced nonsquamous, non-small-cell lung cancer.

Methodik

Population:

- patients with advanced nonsquamous, non-small-cell lung cancer

Intervention und Komparator:

- regimens containing anti-PD-1/PD-L1 and bevacizumab

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase and Cochrane Library were searched to retrieve eligible RCTs up to 10 November 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 studies

Charakteristika der Population:

| Table 1. Baseline characters of included studies in first-line therapy (n = 16). | | | | | | | |
|--|---------------|------|--------------|------------------|---|--|-----------------|
| Study | Trial name | Year | Patients (n) | Liver metastases | Intervention | Comparison | Primary outcome |
| Reck <i>et al.</i> | AVAIL | 2010 | 656 | – | Bevacizumab + cisplatin + gemcitabine | Cisplatin + gemcitabine | OS, PFS |
| Zhou <i>et al.</i> | Beyond | 2015 | 276 | – | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Zhou <i>et al.</i> | Camel | 2020 | 412 | – | Cameralizumab + carboplatin + pemetrexed | Carboplatin + pemetrexed | OS, PFS |
| Sandler <i>et al.</i> | ECOG4599 | 2006 | 850 | 163 | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Galetta <i>et al.</i> | ERACLE | 2015 | 118 | – | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Cisplatin + pemetrexed | OS, PFS |
| West <i>et al.</i> | IMpower130 | 2019 | 723 | 100 | Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel | Carboplatin + nab-paclitaxel | OS, PFS |
| Barlesi <i>et al.</i> | IMpower132 | 2018 | 571 | 73 | Atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed | Carboplatin/cisplatin + pemetrexed | OS, PFS |
| Socinski <i>et al.</i> | IMpower150 | 2021 | 1047 | 109 | Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel/Atezolizumab + carboplatin + paclitaxel | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Nishio <i>et al.</i> | JO19907 | 2012 | 180 | – | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Corey <i>et al.</i> | KeyNote 021 | 2019 | 123 | – | Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed | Carboplatin + pemetrexed | OS, PFS |
| Gadgeel <i>et al.</i> | KeyNote 189 | 2020 | 616 | 115 | Pembrolizumab + platinum-based drug + pemetrexed | Platinum-based drug + pemetrexed | OS, PFS |
| Yang <i>et al.</i> | ORIENT-11 | 2021 | 397 | – | Sintilimab + cisplatin/carboplatin + pemetrexed | Cisplatin/carboplatin + pemetrexed | OS, PFS |
| Ralph <i>et al.</i> | PRONOUNCE | 2015 | 361 | – | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Sugawara <i>et al.</i> | TASUKI-52 | 2021 | 548 | 39 | Nivolumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | OS, PFS |
| Lu <i>et al.</i> | RATIONALE 304 | 2021 | 334 | 37 | Tislelizumab + carboplatin + pemetrexed | Carboplatin + pemetrexed | PFS |
| Paz-Ares <i>et al.</i> | CheckMate 227 | 2019 | 543 | – | Nivolumab + cisplatin/carboplatin + pemetrexed | Cisplatin/carboplatin + pemetrexed | OS, PFS |

NSCLC: Non-small-cell lung cancer; OS; Overall survival; PFS: Progression free survival.

Qualität der Studien:

- All included trials were of good quality, among which eight open-label studies were deemed to have a high risk of performance and selection bias due to lack of blinding. One trial only reported PFS, leading to an unclear risk of attrition bias.

Studienergebnisse:

- For indirect comparisons, six treatment regimens were evaluated in the overall population (Figure 2). Compared with CT, all combination treatments performed significantly better in terms of PFS. PD1 + Bev + CT (HR = 0.56, 95% CI: 0.34–0.95) was notably better than Bev + CT in prolonging PFS. PDL1 + Bev + CT (HR = 0.69, 95% CI: 0.48–1.00), PD1 + CT (HR = 0.69, 95% CI: 0.57–0.83), PDL1 + CT (HR = 0.81, 95% CI: 0.66–0.99) did significantly decrease the risk of death compared with traditional platinum-doublet alone. PD1 + CT (HR = 0.76, 95% CI: 0.60–0.96) were shown to be superior to Bev + CT in prolonging OS
- Among patients with PD-L1 negative (PD-L1 <1%) expression, PD1 + Bev + CT (HR = 0.34, 95% CI: 0.11–0.99), PD1 + CT (HR = 0.64, 95% CI: 0.44–0.90) and PDL1 + CT (HR = 0.60, 95% CI: 0.34–0.96), with effects comparable between the three, were superior to the platinum-based chemotherapeutic regimen for PFS. PD1 + CT showed significant OS (HR = 0.53, 95% CI: 0.31–0.91) benefit versus conventional chemotherapy. However, the advantage of anti-PD-1/anti-PD-L1 combination therapy was of no significance compared with bevacizumab combination therapy for PD-L1 negative patients in terms of PFS and OS
- For the PD-L1 intermediate (1% ≤PD-L1 <50%) population, there existed a trend that a PD-1 inhibitor plus chemotherapy conferred PFS benefit compared with platinum-doublet chemotherapy (HR = 0.64, 95% CI: 0.43–1.03), although statistical significance

was not reached. Moreover, PD-1/PD-L1 showed no superiority to bevacizumab in PFS and OS in this scenario

- Combination therapies, except for Bev + CT and PD1 + Bev + CT, were associated with significant PFS benefit compared with doublet-platinum therapy for the PD-L1 high (PD-L1 $\geq 50\%$) population. Moreover, PDL1 + Bev + CT (HR = 0.34, 95% CI: 0.18–0.65) and PD1 + CT (HR = 0.39, 95% CI: 0.16–0.95) were better at prolonging PFS compared with Bev + CT. However, the PFS benefit found in the PD-L1 high population failed to extend to OS benefit

Anmerkung/Fazit der Autoren

Taken together, compared with bevacizumab combination therapy, anti-PD-1 plus platinum-doublet chemotherapy is highly recommended for patients harboring high PD-L1 expression in frontline therapy. However, evidence for preferred chemoimmunotherapy in patients with PD-L1 $< 50\%$ was insufficient. Direct head-to-head clinical trials are warranted to confirm these findings.

Fukuda N et al., 2022 [14].

Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: A network meta-analysis

Fragestellung

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of cancer-related mortality worldwide. It is advisable to select the appropriate treatment based on characteristics of the cancer such as pathology, mutations, and programmed deathligand 1 (PD-L1) levels. In this study, by remarking squamous NSCLC with low PDL1 expression without mutations, we investigated the efficacy and safety of regimens that included molecularly targeted drugs such as immune checkpoint inhibitors (ICIs) through a network meta-analysis.

Methodik

Population:

- treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%

Intervention und Komparator:

- Appropriate treatments included platinum doublet chemotherapy, ICIs, and molecularly targeted therapies. Clinical studies on platinum plus an angiogenesis inhibitor have also been conducted. ICI can be administered alone or in combination with platinum-based treatments.

Endpunkte:

- OS, PFS, AE

Recherche/Suchzeitraum:

- To identify eligible articles, the MEDLINE, Web of Science Core Collection, Embase, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases were searched systematically on October 15, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Finally, 48 appropriate studies were identified

Qualität der Studien:

- bias evaluation indicated that all studies had at least one domain with a high risk of bias

Studienergebnisse:

- The hazard ratios of OS (HRos) were evaluated in 19 studies with 6785 total patients (Table 1). In the main model, the HRos ranged from 0.57 to 1.32 with a median of 0.94. There was no inconsistency between the Q statistics and the test for heterogeneity at any level (whole network level $I^2 = 0\%$; total $p = 0.394$; within designs, $p = 0.394$) (Figures 2 and S1). The targeted treatments were clustered in the same node. The platinum regimen + Pemb yielded the best OS benefit compared to chemotherapy (HR = 0.57, 95% CI = 0.36–0.90, $p = 0.016$), followed by the platinum regimen + nivolumab (Niv) + ipilimumab (Ipi) (HR = 0.61, 95% CI = 0.44–0.84, $p = 0.003$), and the platinum regimen + necitumumab (Nctm) (HR = 0.82, 95% CI = 0.73–0.92, $p < 0.001$) (Figure 3(a)). Atezolizumab (Atz) was not statistically different from the platinum regimen (HR = 1.08, 95% CI = 0.81–1.44, $p = 0.60$). The additional analysis including only studies in which PD-L1 was explicitly mentioned was conducted. The results did not conflict with the main analysis (Figure S2). In the separate model, HRos of the platinum regimen + Ptx + Pemb (HR = 0.57, 95% CI = 0.36–0.90, $p = 0.016$) ranked first. The effect of this regimen was significantly different between the separate models (Figure S3).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, we performed a systematic review and network meta-analysis of patients with squamous NSCLC with a PD-L1 TPS of 1%–49%. For the 16 391 patients diagnosed with NSCLC and part of 48 RCTs, the platinum regimen + Pemb and the platinum regimen + Niv + Ipi were considered appropriate first-line agents for treating squamous NSCLC with low PD-L1.

Zhou Y et al., 2021 [48].

The Safety and Effectiveness of Bevacizumab in the Treatment of Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

Bevacizumab was currently available for nonsquamous non-small-cell lung cancer (NSqNSCLC) patients and has been studied in several randomized controlled trials (RCTs) for treatment of these patients. This meta-analysis summarizes the most up-to-date evidences regarding the effects and adverse reactions of bevacizumab in the treatment of NSqNSCLC patients

Methodik

Population:

- NSqNSCLC patients

Intervention und Komparator:

- bevacizumab plus standard chemotherapy regimen and the control group using standard chemotherapy regimen alone

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- The last search was performed on December 8, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs

Charakteristika der Population:

| Studies | Year | Intervention | | Number (case/ control) | Type of study |
|--------------------|------|---|-----------------------------------|---------------------------|------------------|
| | | Experimental group | Control group | | |
| Cortot et al. | 2020 | Bevacizumab+paclitaxel | Docetaxel | 111/55 | RCT |
| Kitagawa et al. | 2019 | Bevacizumab+gefitinib | Gefitinib | 6/10 | RCT |
| Fukuda et al. | 2019 | Bevacizumab+pemetrexed | Pemetrexed | 20/20 | RCT |
| Saito et al. | 2019 | Bevacizumab+erlotinib | Erlotinib | 114/114 | RCT |
| Karayama et al. | 2016 | Bevacizumab+pemetrexed | Pemetrexed | 55/55 | RCT |
| Seto et al. | 2014 | Bevacizumab+erlotinib | Erlotinib | 77/77 | RCT |
| Niho et al. | 2012 | Bevacizumab+carboplatin+paclitaxel | Carboplatin+paclitaxel | 121/59 | RCT |
| Reck et al. | 2010 | Bevacizumab 7.5 mg/kg+cisplatin +gemcitabine | Placebo+cisplatin +gemcitabine | 345/347 | RCT |
| Reck et al. | 2009 | Bevacizumab 15 mg/kg+cisplatin +gemcitabine | Placebo+cisplatin +gemcitabine | 351/347 | RCT |
| Sandler et al. | 2006 | Bevacizumab+paclitaxel+carboplatin | Paclitaxel+carboplatin | 417/433 | RCT |

Qualität der Studien:

| | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|---------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Cortot 2020 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Fukuda 2019 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Karayama 2016 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Kitagawa 2019 | + | ? | ? | ? | + | ? | + |
| Niho 2012 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Reck 2009 | + | + | + | + | + | + | + |
| Reck 2010 | + | + | + | + | + | + | + |
| Saito 2019 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Sandler 2006 | + | + | ? | ? | + | + | + |
| Seto 2014 | + | ? | + | ? | ? | + | + |

Studienergebnisse:

- Efficacy Profile. Compared to the bevacizumab-free group, the bevacizumab-containing group was associated with significantly superior ORR (RR 1.63, 95% CI 1.24 to 2.14, $P < 0:001$; Figure 3), OS (HR 0.90, 95% CI 0.82 to 0.99, $z = 21:45$, $P < 0:001$; Figure 4), and longer PFS (HR 0.68, 95% CI 0.62 to 0.74, $z = 22:50$, $P < 0:001$; Figure 5).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our meta-analysis showed that treatment containing bevacizumab was an option for patients with NSqNSCLC and patients with acceptable efficacy. Bevacizumab was superior to those without it in terms of ORR, OS, and PFS in patients with NSqNSCLC and no significant TRAE3-5 was observed.

Di Federico A et al., 2021 [9].

Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitors Versus Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors in Addition to Chemotherapy for the First-Line Treatment of Advanced NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

to evaluate and compare the efficacy and safety of PD-(L)1 inhibitors in combination with first-line CT for advanced NSCLC.

Methodik

Population:

- patients with previously untreated advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- treatment with the combination of either a PD-1 or PD-L1 inhibitor and first-line CT-based treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, TRAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- before February 1, 2021 through the online databases MEDLINE (PubMed), EMBASE, and Cochrane Database of Systematic Reviews and Central Register of Controlled Trials

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight randomized clinical trials including a total of 4466 patients

Charakteristika der Population:

Table 2. Main Characteristics of the Randomized Clinical Trials Selected for the Meta-Analysis

| Trial | Phase | Histology | No. of Intervention/Control | Arms of Treatment | Primary Outcome | TRAEs Reported |
|------------------------------|-------|-------------|-----------------------------|---|-----------------|----------------|
| KEYNOTE 021 ^{6,7} | II | Nonsquamous | 60/63 | Pembrolizumab + carboplatin + pemetrexed vs. carboplatin + pemetrexed | ORR | Yes |
| KEYNOTE 189 ^{10,11} | III | Nonsquamous | 410/206 | Pembrolizumab + cisplatin or carboplatin + pemetrexed vs. cisplatin or carboplatin + pemetrexed | PFS, OS | No |
| KEYNOTE 407 ^{8,9} | III | Squamous | 278/281 | Pembrolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel or paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel or paclitaxel | PFS, OS | Yes |
| ORIENT-11 ¹² | III | Nonsquamous | 266/131 | Sintilimab + pemetrexed + cisplatin or carboplatin vs. pemetrexed + cisplatin or carboplatin | PFS, OS | No |
| IMpower130 ¹⁵ | III | Nonsquamous | 483/240 | Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel | PFS, OS | Yes |
| IMpower131 ¹³ | III | Squamous | 343/340 | Atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel vs. carboplatin + nab-paclitaxel | PFS, OS | Yes |
| IMpower132 ¹⁶ | III | Nonsquamous | 292/286 | Atezolizumab + cisplatin or carboplatin + pemetrexed vs. cisplatin or carboplatin + pemetrexed | PFS, OS | Yes |
| IMpower150 ¹⁴ | III | Nonsquamous | 400/400 | Atezolizumab + bevacizumab + carboplatin + paclitaxel vs. bevacizumab + carboplatin + paclitaxel | PFS, OS | Yes |

ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; TRAE, treatment-related adverse event.

Qualität der Studien:

Table 1. Summary of Authors' Judgment on the Risk of Bias for Each Selected Randomized Controlled Clinical Trial According to the Cochrane Collaboration for Assessing Risk of Bias

| Category | KEYNOTE021 | KEYNOTE189 | KEYNOTE407 | IMpower130 | IMpower131 | IMpower132 | IMpower150 | ORIENT-11 |
|-------------------------------------|------------|------------|--------------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| Random sequence generation | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Allocation concealment | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Selective reporting | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Blinding participants and personnel | High | Low | Low | High | High | High | High | High |
| Blinding outcome assessment | Low | Low | Low | Unclear | Unclear | Unclear | Unclear | Unclear |
| Incomplete outcome data | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low | Low |
| Other | Unclear | Unclear | Short follow-up duration | Unclear | Unclear | Low | Low | Unclear |

Studienergebnisse:

- The addition of a PD-(L)1 inhibitor to CT improved progression-free survival, overall survival, and objective response rate compared with CT alone.
- The risk of grade greater than or equal to 3 treatment-related adverse events was slightly higher with the addition of a PD-(L)1 inhibitor to CT as compared with CT alone.
- A subgroup analysis according to the targeted receptor (PD-1 versus PD-L1) revealed that the addition of a PD-1 inhibitor to CT led to better objective response rate ($p \frac{1}{4} 0.0001$), progression-free survival ($p = 0.006$), and overall survival ($p = 0.002$) compared with that of a PD-L1 inhibitor.
- The risk of grade greater than or equal to 3 treatment-related adverse events was significantly increased with the addition of a PD-L1 inhibitor to CT, but not with the addition of a PD-1 inhibitor.
- A direct comparison using the meta-regression analysis confirmed the statistical significance of all previous findings.

Fazit der Autoren

In conclusion, our meta-analysis revealed that the addition of a PD-1 inhibitor to CT seems to be more effective and safer than that of a PD-L1 inhibitor. These findings need validation in prospective trials of direct comparison among different ICIs in combination with platinum-based CT.

Kommentar zum Review:

Siehe auch:

- Di Federico, A. et al., 2021 [8]
- García-González, J. et al., 2020 [15]
- Yi, K. et al., 2020 [45]

Wang DD et al., 2021 [40].

Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis.

Fragestellung

to conduct a network meta-analysis to compare the safety and efficacy of these immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Methodik

Population:

- patients with advanced non-small cell lung cancer

Intervention:

- PD-1/PD-L1 inhibitors

Komparator:

- Chemotherapy

Endpunkte:

- OS and/or PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Embase databases for English-language articles published up to December 20, 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs, including 12,753 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Details of all included trials.

| Study | Study characteristics | | | | | D-L1 expression | | | Patient characteristics | | | |
|------------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------|
| | Treatment details | Sample size | Line of treatment | Histology types | Median follow-up (months) | ≥50% (n) | 1%-49% (n) | <1% (n) | % Male | % of current or former smokers | % of non-squamous | Median age |
| KEYNOTE-010 | Pem Chemo | 690 343 | Second or late | Mixed | 42.6 | 290 152 | 400 191 | 0 | 62% 61% | 82% 78% | 70% 70% | 63 62 |
| KEYNOTE-024 | Pem Chemo | 154 151 | First-line | Mixed | 25.2 | 154 151 | 0 0 | 0 | 59.7% 62.9% | 96.8% 87.4% | 81.2% 82.1% | 64.5 66 |
| KEYNOTE-033 | Pem Chemo | 213 212 | Second or later | Mixed | 18.8 | 114 98 | 112 98 | 0 | 73.7% 77.4% | N/A N/A | N/A N/A | 60.6† 61.0† |
| KEYNOTE-042 | Pem Chemo | 637 637 | First-line | Mixed | 14 | 299 300 | 338 337 | 0 | 71% 71% | 78% 78% | 62% 61% | 63 63 |
| KEYNOTE-189 | Pem+Chemo Chemo | 410 206 | First-line | Non-SCC | 23.1 | 132 70 | 128 58 | 127 63 | 62.0% 52.9% | 88.3% 87.9% | 100% 100% | 65 63.5 |
| KEYNOTE-407 | Pem+Chemo Chemo | 278 281 | First-line | SCC | 14.3 | 73 73 | 103 104 | 95 99 | 79.1% 83.6% | 92.1% 93.2% | 0% 0% | 65 65 |
| CheckMate 017 | Niv Chemo | 135 137 | Second or later | SCC | 36.6 (minimum) | 17 12 | NA NA | 54 52 | 82% 71% | 90% 94% | 0% 0% | 63 63 |
| CheckMate 026 | Niv Chemo | 271 270 | First-line | Mixed | 13.5 | 88 126 | NA NA | 0 | 89% 88% | 88% 87% | 76% 76% | 63 65 |
| CheckMate 057 | Niv Chemo | 292 290 | Second or later | Non-SCC | 36.6 (minimum) | 66 46 | NA NA | 108 101 | 53% 58% | 79% 78% | 100% 100% | 61 64 |
| CheckMate 078 | Niv Chemo | 338 166 | Second or late | Mixed | 25.9 (minimum) | NA NA | NA NA | 138 67 | 78% 81% | 70% 71% | 61% 60% | 60 60 |
| CheckMate 227 (Part 1) | Niv+Ipi Niv Niv+Chemo Chemo | 583 396 177 583 | First-line | Mixed | 29.3 (minimum) | 205 214 0 192 | 191 182 1 205 | 187 0 176 186 | 67.4% 68.7% 73.4% 66.0% | 85.2% 86.4% 83.1% 85.6% | 71.9% 70.5% 75.7% 72.2% | 64 64 64 64 |
| CheckMate 277 (Part 2) | Niv+Chemo Chemo | 377 378 | First-line | Mixed | 19.5 (minimum) | NA NA | NA NA | NA NA | NA NA | NA NA | NA NA | NA NA |
| OAK | Ate Chemo | 425 425 | Second or later | Mixed | 26 (minimum) | 72 65 | 173 161 | 180 199 | 61% 61% | 80% 83% | 74% 74% | 63 64 |
| IMpower110 | Ate Chemo | 277 277 | First-line | Mixed | 13.4 | 107 98 | 170 179 | 0 | 70.8% 69.7% | 86.6% 87.4% | 69.3% 69.7% | 64 65 |
| IMpower130 | Ate+Chemo Chemo | 451 228 | First-line | Non-SCC | 18.5 19.2 | 88 42 | 128 65 | 235 121 | 59% 59% | 89% 92% | 100% 100% | 64 65 |
| IMpower131 | Ate+Chemo Chemo | 343 340 | First-line | SCC | 26.8 24.8 | 48 44 | 134 126 | 161 170 | 80% 80% | 77.20% 77.20% | 0% 0% | 65 63 |
| IMpower132 | Ate+Chemo Chemo | 292 286 | First-line | Non-SCC | 28.4 | 25 20 | 63 72 | 88 75 | 66.4% 66.4% | 87% 90% | 100% 100% | 64 63 |
| MYSTIC | Dur Chemo | 374 372 | First-Line | Mixed | 30.2 | 118 107 | 161 182 | 95 83 | 68.4% 67.2% | 84.8% 86.0% | 71.4% 71.5% | 65 64 |
| ARCTIC (Study B) | Dur Chemo | 117 118 | Third-line or later | Mixed | 9.1 | 0 0 | N/A N/A | 52 58 | 62.4% 68.6% | 76.1% 81.4% | 75.2% 76.3% | 63 65 |

Abbreviations: NA: not available; Ate: atezolizumab; Pem: pembrolizumab; Ipi: ipilimumab; Niv: nivolumab; Dur: durvalumab; Chemo: chemotherapy; SCC: Squamous Cell Carcinoma. Notes: † Mean age

Qualität der Studien:

- Overall, 18 trials were considered to have low risk of bias for the overall survival outcome. One trial (CM 227 Part 2) was considered to have an unclear risk of bias as three domains were assessed as having an unclear risk.
- In the selection bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the reporting bias domain, 18 trials were considered low risk, and one (CM 227 Part 2) was considered unclear risk. In the performance bias domain, all trials were considered to be low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by the lack of blinding in the open trial design. Only two trials (KN-189 and KN-407) had a low risk of bias for PFS, as these were the only double-blind trials.
- In the detection bias domain, all trials were considered low risk for the overall survival outcome as this is unlikely to be affected by lack of blinding. Ten trials (KN-010, KN-024, KN-033, KN-042, KN-189, KN-407, CM 017, CM 026, CM 227 Part 1, MYSTIC) were also considered low risk for the PFS outcome, as they used blinded independent central reviewers for radiographic assessment of progression.
- All trials were considered low risk for attrition bias. Most trials allowed crossover, and this was considered to be a source of other potential bias.

Studienergebnisse:

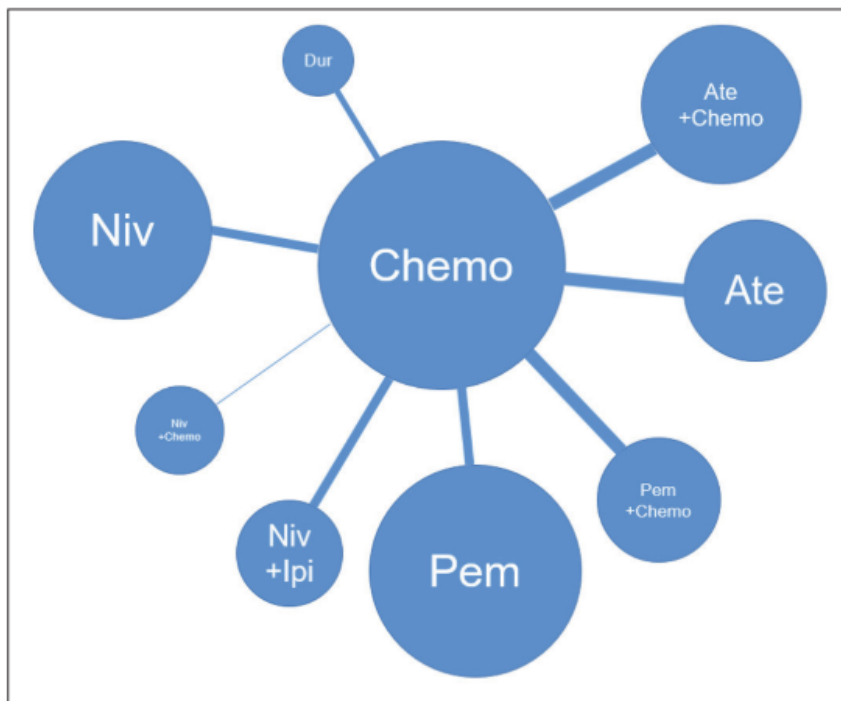


Figure 1. Network of eligible comparisons. The size of the nodes is proportional to the number of patients randomized to receive the treatment. The width of the lines is proportional to the number of trials comparing the connected treatments. Abbreviations: Pem, pembrolizumab; Ate, atezolizumab; Dur, durvalumab; Ipi, ipilimumab; Niv, nivolumab; Chemo, chemotherapy.

- In the analysis of all-comers, the pembrolizumab/chemotherapy combination ranked best for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS).
- Durvalumab was the only ICI treatment that showed no benefit over chemotherapy.
- In the first-line setting only, in terms of OS, atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab ranked as the best treatments for patients with PD-L1 expression levels of $\geq 50\%$, 1-49%, and $< 1\%$, respectively.

- Nivolumab, atezolizumab, pembrolizumab, and durvalumab all had lower odds of grade 3 or greater treatment-related adverse events (TRAEs) compared to chemotherapy.
- With the addition of chemotherapy to any ICI regimen, the odds of TRAEs increased in a considerable and statistically significant way.

Anmerkung/Fazit der Autoren

While the pembrolizumab/chemotherapy combination was the most effective therapy in the overall cohort of all-comers, treatment preferences varied by treatment-line setting, tumor characteristics, and outcome of interest. In the first-line setting, the most effective treatments for patients with PD-L1 expressions of $\geq 50\%$, 1-49%, and $< 1\%$ were atezolizumab, pembrolizumab/chemotherapy, and nivolumab/ipilimumab, respectively.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Liang, J. et al., 2020 [26]
- Landre T et al., 2020 [22]
- Jiang, M. et al., 2022 [19]
- Wang, L. et al., 2022 [40]
- Peng TR und Wu TW, 2019 [31]

Wankhede D et al., 2022 [42].

PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with $< 1\%$ PD-L1 expression: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

PD-1/PD-L1 inhibitors prolong survival in treatment-naïve, locally advanced, and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with positive PD-L1 expression ($> 1\%$ / $> 50\%$). Recent evidence has suggested that tumors with $< 1\%$ PD-L1 expression may also be predictive of PD-1/PD-L1 inhibiting agents.

Methodik

Population:

- treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with $< 1\%$ PD-L1 expression

Intervention und Komparator:

- PD-1/PD-L1 inhibitors (chemotherapy–immunotherapy combinations) to histology-selected chemotherapy in advanced NSCLC (locally advanced or metastatic)

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane databases (up to May 1, 2022)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 trials

Charakteristika der Population:

| Author | Study | Study type | Histology | Treatment regimen | No. of patients (ITT) | | Outcome | PD-L1 characteristics | | |
|-------------------------|---------------|------------|--------------------|--|-----------------------|---------------------|---------------------------|---|--|-----------------------|
| | | | | | Total | PD-L1 <1% (n, %) | | Sample type | Membrane-stained cell | Assay |
| Zhou et al. (2021a) | CameL | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: camrelizumab + chemotherapy | 205 | 49 (23.9) | PFS, OS, | Archival tumor tissue (< 6 months) or fresh samples | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 207 | 69 (33.3) | | | | |
| Ren, (2022) | CameL-Sq | Phase III | Squamous NSCLC | Arm 1: camrelizumab + chemotherapy | 193 | 91 (47) | PFS, OS, | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell | E1L3N AmoxyDx |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 196 | 97 (49) | | | | |
| West, (2019) | IMpower130 | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: atezolizumab + chemotherapy | 483 | 253 (52.4) | PFS, OS, | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell | VENTANA PD-L1 (SP142) |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 240 | 129 (53.8) | | | | |
| Jotte, (2020)* | IMpower 131 | Phase III | Squamous NSCLC | Arm 1: atezolizumab + chemotherapy (A + CnP) | 343 | 160 (46.6) | PFS, OS, ORR | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell | VENTANA PD-L1 (SP142) |
| | | | | Arm 2: chemotherapy (CnP) | 340 | 171 (50.3) | | | | |
| Nishio (2020) | Impower 132 | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: atezolizumab + chemotherapy | 292 | 88 (50) | FS, OS, ORR | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell/ tumor-infiltrating immune cell | VENTANA PD-L1 (SP142) |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 286 | 75 (44.6) | | | | |
| Awad et al. (2021) | KEYNOTE-021 | Phase II | Non-squamous NSCLC | Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy | 60 | 21 (35) | OS, PFS, ORR, DOR | Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 63 | 23 (36.5) | | | | |
| Rodríguez-Abreu, (2021) | KEYNOTE-189 | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy | 410 | 127 (30.9) | OS, PFS, ORR, DOR, Safety | newly obtained core or excisional biopsy or archival tissue | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: placebo + chemotherapy | 206 | 63 (30.5) | | | | |
| Paz-Ares, (2018) | KEYNOTE-407 | Phase III | Squamous NSCLC | Arm 1: pembrolizumab + chemotherapy | 278 | 95 (34.1) | OS, PFS, ORR, DOR, Safety | Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: placebo + chemotherapy | 281 | 99 (35.2) | | | | |
| Yang, (2021) | ORIENT-11 | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: sintilimab + chemotherapy | 266 | 85 (32) | OS, PFS | Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 131 | 44 (33.6) | | | | |
| Zhou C, (2021) | ORIENT-12 | Phase III | Squamous NSCLC | Arm 1: sintilimab + chemotherapy | 179 | 59 (33) | OS, PFS | Archival tumor tissue or tissue obtained from a biopsy at screening | Tumor cell | 22C3 pharmDx |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 178 | 63 (35.4) | | | | |
| Lu S, (2021) | RATIONALE 304 | Phase III | Non-squamous NSCLC | Arm 1: tislelizumab + chemotherapy | 222 | 96 (43) | PFS, OS, ORR | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell | Ventana PD-L1 (SP263) |
| | | | | Arm 2: chemotherapy | 110 | 48 (43.2) | | | | |
| Wang, (2021)\$ | RATIONALE 307 | Phase III | Squamous NSCLC | Arm 1: tislelizumab + chemotherapy (T + CP) | 120 | 48 (40) | PFS, OR, ORR | Archival tumor tissue or tissue obtained at screening | Tumor cell | Ventana PD-L1 (SP263) |
| | | | | Arm 2: chemotherapy (CP) | 121 | 49 (40.5) | | | | |

ITT intention to treat, PFS progression-free survival, OS overall survival, ORR objective response rate, DOR duration of response

*Three treatment arms (atezolizumab + carboplatin + paclitaxel (A + CP), atezolizumab + carboplatin + nab-paclitaxel (A + CnP) and carboplatin + nab-paclitaxel (A + CnP))

\$Three treatment arms (tislelizumab + paclitaxel + carboplatin (T + CP), tislelizumab + nab-paclitaxel + carboplatin (T + CnP) and paclitaxel and carboplatin (CP))

Studienergebnisse:

- All included studies reported outcomes for PFS treatment effects, and nine studies reported data for the OS. Tumors with negative PD-L1 expression were associated with reduced risk of death [HR, 0.71; 95% CI, 0.63–0.80, p < 0.00001, Fig. 2] and progression [HR, 0.65; 95% CI, 0.58–0.72, p < 0.00001, Fig. 3] when treated with PC compared to

chemotherapy alone. Non-significant heterogeneity was evident among studies for both treatment effects. Results remained consistent for both OS and PFS outcomes following leave-one-out validation and performing analyses using both fixed- and random-effect models

Anmerkung/Fazit der Autoren

Tumors harboring < 1% PD-L1 expression are likely to derive significant OS and PFS benefits and clinical responses from PD-1/PD-L1 inhibitor therapy in advanced NSCLC. Our results were consistent irrespective of the histological subtypes and PD-L1 IHC assays. Robustness of results was evident with congruous OS and PFS outcomes following sensitivity analyses. PD-1/PD-L1 inhibitor–chemotherapy regimen may be advised as first-line therapy in both non-squamous and squamous NSCLC with negative PD-L1 expression.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

Ding K et al., 2022 [10]: In summary, our meta-analysis demonstrated that advanced NSCLC patients with negative PD-L1 expression could have maximal benefits from the single-agent ICI plus chemotherapy or the doublet ICIs than chemotherapy in terms of OS and PFS. Meanwhile, the statistically significant benefit of the single-agent ICI versus chemotherapy and the single-agent ICI plus radiotherapy versus ICI was only observed in OS and PFS, respectively.

Yang Y et al., 2021 [44].

The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

Metaanalysis that compared the efficacy and safety of PD-1 inhibitor + CT with PD-L1 inhibitor + CT.

Methodik

Population:

- advanced patients with NSCLC

Intervention/Komparator:

- PD-1 + CT vs PD-L1 + CT

Endpunkte:

- progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR) and treatment-related adverse events (TRAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, and major international scientific meetings were searched from inception dates to March 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 phase III RCTs with 4253 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of patients comparing PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy or PD-1/PD-L1 inhibitors alone with chemotherapy in 8 randomized controlled trials included in the meta-analysis

| Study | Author | Year | Trial phase | Study group (regime and no. of Pts.) | Control group (regime and no. of Pts.) | Inclusion criteria |
|---------------|---------------------|------|-------------|--------------------------------------|--|--|
| CheckMate 227 | Hellmann | 2018 | III | NIV plus PBC | 177 PBC alone | 160 Stage IV or recurrent NSCLC without targetable genetic aberration, with a high tumor mutational burden (≥ 10 mutations per megabase) |
| KEYNOTE-021 | Langer | 2016 | III | PEM plus PBC | 60 PBC alone | 63 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration |
| KEYNOTE-189 | Gandhi | 2018 | III | PEM plus PBC | 410 PBC alone | 206 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration |
| KEYNOTE-407 | Paz-Ares | 2018 | III | PEM plus PBC | 278 PBC alone | 281 Stage IV, squamous NSCLC |
| Impower 130 | West | 2019 | III | ATE plus PBC | 447 PBC alone | 226 Stage IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration |
| Impower 131 | Jotte | 2018 | III | ATE plus PBC | 343 PBC alone | 340 Stage IV, squamous NSCLC |
| Impower 132 | Papadimitrakopoulou | 2018 | III | ATE plus PBC | 292 PBC alone | 286 Stage IV non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration |
| Impower 150 | Socinski | 2018 | III | ATE plus PBC | 353 PBC alone | 331 Stage IIIB or IV, non-squamous NSCLC without targetable genetic aberration |

NIV nivolumab, PBC platinum-based chemotherapy, PEM pembrolizumab, ATE atezolizumab

Qualität der Studien:

- All of the studies were of high quality.

Studienergebnisse:

B Indirect Analysis

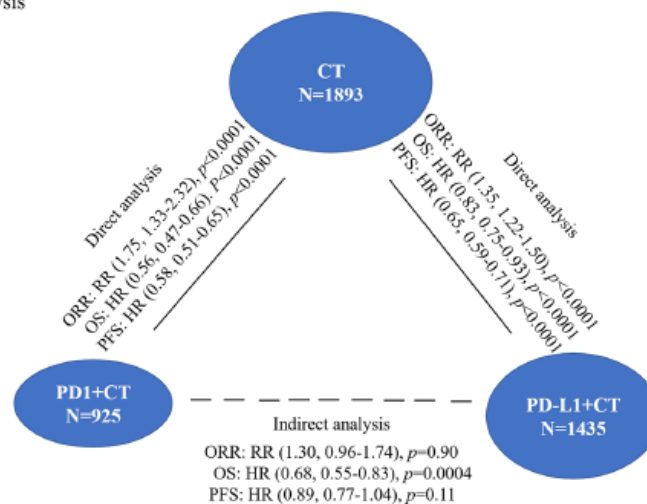


Fig. 3 Forest plots of progression-free survival (PFS) comparing PD-1+CT or PD-L1+CT versus chemotherapy alone and indirect comparison between PD-1+CT versus PD-L1+CT. In B, solid lines represented the existence of direct comparisons between treatment regimens, and dashed line represented the indirect comparison

between PD-1+CT versus PD-L1+CT. The size of the circle corresponds to the enrolled patient number. PD-1 anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, PD-L1 anti-PD-L1 immune checkpoint inhibitor, CT chemotherapy, ORR objective response rate, OS overall survival, PFS progression-free survival

- PD-1 + CT led to notably longer OS most in low/negative expression of PD-L1 for NSCLC patients compared with PD-L1 + CT.
- In terms of Grade 3–5 TRAEs, the results showed that PD-1 + CT and PD-L1 + CT exclusively increased the risk of adverse incidence than CT alone, especially for PD-L1 + CT ($p < 0.00001$).
- For subgroups including female, young patients, patients with nonsmoker, and EGFR/ALK wild-type, PD-1 + CT was associated with prolonged OS ($p < 0.05$).
- For no liver metastasis of NSCLC patients, obviously OS advantage for patients treated with PD-1 + CT compared to PD-L1 + CT was found.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This exploratory analysis from our meta-analysis demonstrated ICIs + CT provides a survival advantage over CT alone in a large proportion of metastatic NSCLC patients, and it is worth noting that in terms of tumor response, OS and PFS, the superiority of combined PD-1 + CT over PD-L1 + CT as a first-line treatment strategy for advanced NSCLC patients according to indirect analysis.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Li, L. et al., 2020 [25]
- Landre T et al., 2020 [22]

Dafni U et al., 2019 [6].

Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. A systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to summarize and compare in a systematic way, through a Network Meta-Analysis (NMA), all the available to date published information on the efficacy of ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy, as first-line treatment for advanced/metastatic NSCLC patients, with wild-type ALK and EGFR.

Methodik

Population:

- untreated/chemotherapy-naive advanced/metastatic NSCLC patients

Intervention/Komparator:

- ICI(s), whether alone, in combination, or with chemotherapy

Endpunkte:

- PFS, OS, Toxicity

Recherche/Suchzeitraum:

- Until April-2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- a total of seven distinct published articles and eight presentations were identified as eligible to be included in our analysis. These 15 articles/presentations correspond to 12 clinical trials, further confirmed as eligible (SP).
- Total 9,236 NSCLC patients

Charakteristika der Population:

- In 11 studies, the control arm was chemotherapy-alone (3 placebocontrolled) with only one study adding bevacizumab in both the experimental and control arm (IM150). ICI-monotherapy was tested in four studies (pembrolizumab: two, nivolumab:one, durvalumab: one), and in combination with chemotherapy in eight (pembrolizumab: two; nivolumab:one; ipilimumab:one; atezolimumab:four, one with/without bevacizumab). Finally, dual ICI-combination was tested in two trials (nivolumab/ipilimumab; durvalumab/tremelimumab)
- Nine studies use an all-comers design, entering NSCLC patients irrelevant of PD-L1 status. Only three studies use an enrichment design, two by including only PD-L1-positive patients (KN042,CM026) and one only PD-L1-high patients (KN024).
- Only squamous patients were included in three trials while only non-squamous in four. Five included NSCLC patients of both histologies, with histology as stratification factor. For nonsquamous histology, ALK/EGFR status was confirmed for all studies except one that simply used the known mutation status (CM026). Patients with confirmed or known ALK/EGFR mutation were excluded from the NMA.

Qualität der Studien:

- Based on Cochrane's tool for randomized trials, all studies were considered of low risk of bias

Studienergebnisse:

- PFS-NMA for overall study cohort:
 - The primary NMA includes nine of the ten studies with available PFS information either in all-comers or PD-L1-positive patients, evaluating six ICI-including treatments. For the one study not included, PFS is currently available only for a treatment combination not connected in the network (IM150)
 - In the overall NMA, the active study treatment is directly compared to the corresponding control arm of chemotherapy-alone. The combination of chemotherapy with pembrolizumab (HRpooled=0.53, 95%CI [0.47-0.61]) or atezolizumab (HRpooled=0.65 [0.59-0.72]) and of nivolumab/ipilimumab (HR=0.83 [0.72-0.96]) show a significant benefit in PFS over chemotherapy-alone. No such significant benefit is found for ipilimumab/chemotherapy or for the ICI-monotherapies examined (pembrolizumab, nivolumab). Of note, negative final results are used for ipilimumab/ chemotherapy and nivolumab, while interim ones for pembrolizumab-monotherapy ((KN042: study ongoing for PFS).
 - Based on the NMA estimates, the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab exhibit significantly higher benefit than all other treatments evaluated, with the pembrolizumab combination better than the atezolizumab-combination (HR=0.82 [0.70-0.97]). The combinations of ipilimumab with either nivolumab or chemotherapy are better than the ICI-monotherapies examined.

- PFS-NMA by histological subtype:
 - PFS results were reported separately for 2,120 squamous patients and 2,285 non-squamous from seven trials. For both subtypes, the combinations of either pembrolizumab or atezolizumab with chemotherapy are significantly better than chemotherapy-alone and not significantly different between them. The combination ipilimumab/chemotherapy, evaluated only in squamous patients, is no better than chemotherapy or nivolumab-monotherapy. Nivolumab shows an effect not significantly different than chemotherapy for the squamous patients, while significantly worse than chemotherapy for the non-squamous patients (pinteraction=0.074).
- PFS-NMA by PD-L1 category:
 - PD-L1 \geq 50% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-high patients is based on eight trials evaluating four experimental treatments (N=1,742). The ICI/chemotherapy combinations of atezolizumab or pembrolizumab, are significantly better than chemotherapy-alone as well as the ICI-monotherapies examined, and no different between them. Pembrolizumab is also significantly better than chemotherapy and nivolumab.
 - PD-L1 < 1% Cohort: The PFS-NMA for PD-L1-negative patients is based on six trials evaluating four experimental treatments, all combinations of ICIs (with chemotherapy:3; dual-ICIs:1) (N=1,784), with no ICI-alone used for PD-L1-negative patients. The combination of nivolumab/chemotherapy is evaluated only for this cohort. Any tested combination of ICI/chemotherapy is significantly better than chemotherapy-alone (HRs: 0.69-0.74), with no treatment combination significantly better than another (HRs: 0.88-1.04). The dual-ICI combination (nivolumab/ipilimumab) is marginally non-significantly better than chemotherapy (p=0.058).
 - Intermediate PD-L1 (1 \leq PD-L1 \leq 49%) Cohort: For the subgroup of PD-L1-intermediate patients, results are more limited (five studies, 972 patients). The only treatments evaluated are the combination of chemotherapy with either pembrolizumab or atezolizumab versus chemotherapy-alone. Both of the combinations are significantly better than chemotherapy-alone (HRpooled=0.55 [0.44-0.70]; HRpooled=0.68 [0.57-0.81]) while not different between them.
- OS-NMA for full study cohort
 - In the overall NMA model for OS, with data from 10 studies, initially nine experimental treatments are compared to the chemotherapy-alone control arm, including an indirect comparison of the bevacizumab combinations. The combinations of chemotherapy with without bevacizumab (NMA estimate: HR=0.75 [0.59-0.94]; HRpooled=0.85 [0.75-0.95], respectively) as well as the pembrolizumab-monotherapy (HR=0.81 [0.71-0.93]) show a significant OS benefit over chemotherapy-alone.
 - Based on the NMA estimates, the combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be consistently better than all other treatments evaluated (HRs: 0.51-0.72), while other promising treatments are ABC and pembrolizumab-monotherapy, followed by atezolizumab/ chemotherapy, all no different between them. Pembrolizumab-monotherapy and ABC are also better than the durvalumab/tremelimumab combination, with ABC also better than bevacizumab/chemotherapy. Excluding the non-significant interim analysis results on atezolizumab/chemotherapy combination, similar evidence for the OS benefit is provided (results not shown).
- OS-NMA by histological subtype

- OS results by histology were similar to the overall cohort regarding the combination of pembrolizumab/chemotherapy being the better treatment choice for both histological types, with also ABC and atezolizumab/chemotherapy in non-squamous. ABC is evaluated only in non-squamous, ipilimumab/chemotherapy only in squamous, while pembrolizumab-monotherapy (among others) could not be evaluated here.
- OS-NMA by PD-L1 category
 - PD-L1 < 1% Cohort: The NMA OS analysis for PD-L1-negative patients is based on five trials evaluating four experimental treatments (N=1325). Available immature OS information, from the non-significant interim analysis of IM131 is used for atezolizumab/chemotherapy along with the final OS data from IM130. Both combinations of pembrolizumab and atezolizumab with chemotherapy display a significant benefit over chemotherapy-alone (HRpooled=0.60 [0.45-0.80] and HRpooled=0.83 [0.69-1.00], respectively). Based on NMA estimates, durvalumab-monotherapy is worse than all combination treatments (pembrolizumab/chemotherapy, atezolizumab/chemotherapy, durvalumab/ not significantly different than the combination treatments of either atezolizumab/chemotherapy or durvalumab/tremelimumab).
 - Intermediate PD-L1 (1≤PD-L1≤49%) Cohort: Results for PD-L1-intermediate patients, are available only for five studies and three experimental treatments on 1,511 patients. The combination of pembrolizumab/chemotherapy is estimated to be significantly better than chemotherapy and the other two treatments. It should be noted, that once more for the atezolizumab/chemotherapy combination, OS data is based on two trials with one providing only non-significant interim results (IM131).
- Toxicity results
 - In the ICI/chemotherapy combinations, no significant difference in incidence of any grade≥3 AE is detected between pembrolizumab/chemotherapy and chemotherapy-alone while a significant increase is observed with atezolizumab/chemotherapy (both any-cause and treatment-related AEs) and ipilimumab/chemotherapy (treatment-related AEs). For the ABC combination no significant increase is detected versus bevacizumab/chemotherapy.
 - In the two ICI-combinations, a non-significant decrease in treatment-related severe AEs is detected for nivolumab/ipilimumab, while for durvalumab/tremelimumab this decrease is significant compared to chemotherapy-alone. Similarly, all ICI-monotherapies of either pembrolizumab, nivolumab, or durvalumab exhibit significantly lower incidence of treatment-related severe AEs compared to chemotherapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

A very strong message comes from this systematic review and NMA of ICI treatments as first-line, demonstrating the evidence-based definition of new standards of care for advanced NSCLC. First, chemotherapy is clearly inferior of any ICI and chemotherapy combination. Second, in ICI treatment combinations a backbone of chemotherapy is preferred than another ICI. The addition of chemotherapy to ICIs has enhanced the treatment efficacy as first-line treatment for advanced NSCLC patients. The NMA, subject to the limitations described, consistently suggests as preferred treatments, the combination of pembrolizumab/ chemotherapy and of atezolizumab/chemotherapy without or with bevacizumab (ABC: only OS available in non-squamous patients in the overall cohort). Pembrolizumab-monotherapy benefit in high-PDL1 is also confirmed,

inferior to pembrolizumab/chemotherapy for PFS but not different for OS in this specific subgroup of patients.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Wagner, G. et al. 2020 [38]
- Wang, D. et al., 2021 [39]
- Wang, Y. et al., 2022 [41]
- Abdelazeem, B et al., 2022 [1]:
- Petrelli F et al., 2021 [32]: In this systematic review and meta-analysis including nine trials and 5982 untreated NSCLC patients, ICI–CT combinations significantly improved responses and survival as compared with platinum-based CT. However, a higher rate of developing severe toxicities was reported for ICI–CT. The magnitude of benefit was low or absent in NSCLC patients with squamous histology, PD-L1 expression less than 50%, liver metastases, female sex and never-smoking history.
- Zhang X et al., 2022 [47]: Through the IA of first-line treatment regimens, a POS of 16.20 m can be determined as the LS standard. Further considering 1ySR and 2ySR, atezolizumab combined with bevacizumab and chemotherapy or pembrolizumab plus chemotherapy are likely to bring the longest LS in the overall population, while single ICI may be adequate for patients with a high PD-L1 expression. ICIs with bevacizumab and chemotherapy may be the best combination for LS for its further advantage over time.
- Chai Y et al., 2022 [4]
- Sheng L et al., 2021 [33]: A combination of ICIs with chemotherapy, rather than double ICIs, is the best first-line treatment for advanced wild-type NSCLC, with synergy that leads to better long-term survival.
- Shi Y et al., 2021 [34]: This meta-analysis confirmed the treatment effects of ICIs combined with chemotherapy for non-squamous NSCLC. The pembrolizumab combination group had a greater RMST benefit compared with the atezolizumab combination group. Furthermore, our study also demonstrated a PFS advantage for non-squamous NSCLC using ICIs combined with chemotherapy irrespective of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression level, smoking status, liver metastasis status, sex, age and ECOG score. Due to the significant increase in AEs (> grade 3), more attention should be paid to the additional use of atezolizumab.
- Siciliano M et al., 2022 [35]: The main findings of this NMA are as follows: (i) direct comparisons show that ICI-based regimens rank better in terms of efficacy in the unselected and stratified population compared to CT except for OS in patients with LM. This confirms a key role of ICI in frontline NSCLC treatment; (ii) considering together the efficacy and safety ranking profile, pembrolizumab/CT and cemiplimab rank first in the overall population with a better safety profile when compared with combinatory approaches burdened by more TRAEs; (iii) different ICI treatments rank differently in specific NSCLC cohorts of interest, emphasizing the lack of the optimal onetreatment-fits-all strategy. Atezolizumab/bevacizumab/CT ranks better in PFS in most cases but with a worse safety profile. In particular, nivolumab/ipilimumab ± CT ranks better for OS in the PD-L1-negative, SQ and BM population, while cemiplimab ranks better in PD-L1 >50%. In SQ, a combination strategy is better than ICI alone except for cemiplimab which shows a better ranking profile compared to NSQ.
- Xu Q et al., 2021 [43]: In the first-line therapy for advanced wild-type NSCLC, both SICI-based and DICI-based treatments could bring significant overall advantages vs. CT, with

comparable outcomes for mOS and ≥ 3 AEs. DICI-based treatments were more effective than SICI-based treatments in squamous and PD-L1 $< 1\%$ subgroups, while DICI in combination with CT could be the best first-line choice for most populations. We need more research to further evaluate the efficacy and safety of DICI-based treatments. At the same time, SICI-based therapies have established their position in the current first-line treatment. In addition, NMA and ranking possibilities of specific regimens could provide strong evidence for clinical selection of individualized treatment regimens to maximize survival benefits for related patients.

- Zhai J et al., 2022 [46]: This study elucidates that ICI-chemotherapy is superior to Bev-chemotherapy for improved OS in first-line treatment of advanced NS-NSCLC.

Zhou Y et al., 2019 [49].

First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy.

Fragestellung

We evaluated the efficacy of pembrolizumab (pem) plus chemotherapy (chemo) versus pembrolizumab alone for the first-line treatment of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of $\geq 50\%$ using indirect comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- pembrolizumab plus chemotherapy or pembrolizumab alone with chemotherapy for first-line treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- before November 1, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five trials involving 1289 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of Patients Comparing Pembrolizumab plus Chemotherapy or Pembrolizumab alone with Chemotherapy in Included Trials

| Source | Histology | Therapeutic regimen | Chemotherapy Drug | No. of patients | | NO. of response | | PFS ^a (m) | HR for PFS | OS ^a (m) | HR for OS | Median Follow-up time (m) |
|------------------------|--------------------------|-----------------------|---|-----------------|-------|-----------------|-------|----------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------------|
| | | | | Pem/Pem + Chemo | Chemo | Pem/Pem + Chemo | Chemo | | | | | |
| KEYNOTE-021 2016, 2018 | nonsquamous | Pem + Chemo vs. Chemo | AC 1) carboplatin (5 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) | 20 | 17 | 16 | 6 | NR | NR | NR | NR | 239 |
| KEYNOTE-189 2018 | nonsquamous | Pem + Chemo vs. Chemo | AP or AC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) | 132 | 70 | 81 | 16 | NR | 0.36 (0.25–0.52) | NR | 0.42 (0.26–0.68) | 10.5 |
| KEYNOTE-407 2018 | squamous | Pem + Chemo vs. Chemo | PC 1) carboplatin (6 mg/ml/min Q3W) 2) paclitaxel(200 mg/m ² Q3W) or nab-paclitaxel (100 mg/m ² Q1W) | 73 | 73 | 44 | 24 | 8.0 vs. 4.2 | 0.37 (0.24–0.58) | NR | 0.64 (0.37–1.10) | 7.8 |
| KEYNOTE-024 2016, 2017 | squamous and nonsquamous | Pem vs. Chemo | AP or AC or PC or GP or GC 1) cisplatin (75 mg/m ² Q3W) or carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) or Gemcitabine (1250 mg/m ² d1,β of Q3W) | 154 | 151 | 70 | 45 | 10.3 vs. 6.0 | 0.50 (0.37–0.68) | 30.0 vs. 14.2 | 0.63 (0.47–0.86) | 25.2 |
| KEYNOTE-042 2018 | squamous and nonsquamous | Pem vs. Chemo | AC or PC 1) carboplatin (5–6 mg/ml/min Q3W) 2) pemetrexed (500 mg/m ² Q3W) or paclitaxel (200 mg/m ² Q3W) | 299 | 300 | 118 | 96 | 7.1 vs. 6.4 | 0.81 (0.67–0.99) | 20.0 vs. 12.2 | 0.69 (0.56–0.85) | 12.8 |

^aData presented as "Pem/Pem + Chemo vs. Chemo"

Abbreviation: Pem Pembrolizumab, Chemo Chemotherapy, NR Not Reported, HR Hazard Ratio, PFS Progression-free Survival, OS Overall survival

Qualität der Studien:

Supplemental Table 1. Quality assessment: risk of bias by Cochrane Collaboration's tool

| Trial | Sequence generation | Allocation Concealment | Blinding | Incomplete outcome data | Selective reporting | Other source of bias |
|------------------------|---------------------|-------------------------------|--|-------------------------|---------------------------------------|--|
| KEYNOTE-021 2016, 2018 | Adequate | Adequate (Central allocation) | Adequate (Independent Radiologic review) | Adequate | Inadequate (PFS, OS was not reported) | |
| KEYNOTE-189 2018 | Adequate | Adequate (Central allocation) | Adequate (Independent Radiologic review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-407 2018 | Adequate | Adequate (Central allocation) | Adequate (Independent Radiologic review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-024 2016, 2017 | Adequate | Adequate (Central allocation) | Adequate (Independent Radiologic review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-042 2018 | Adequate | Adequate (Central allocation) | Adequate (Independent Radiologic review) | Adequate | Adequate | Data from the abstract and the presentation slides |

Studienergebnisse:

- Direct metaanalysis:
 - Significant difference of ORR was observed in favor of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy (RR_{pem + chemo/chemo} 2.16, 95% CI 1.66–2.82; P < 0.001; heterogeneity, P = 0.441). And for pembrolizumab vs chemotherapy, the pooled RR_{pem/chemo} was 1.33 (95% CI 1.11–1.58; P = 0.002).
 - For PFS, pembrolizumab plus chemotherapy significantly reduced the risk of disease progression compared with chemotherapy (HR_{pem + chemo/chemo}, 0.36; 95% CI 0.27–0.48; z = 7.03, P < 0.001).
 - While pembrolizumab monotherapy failed to demonstrate significant improvement in PFS (HR_{pem/chemo}, 0.65; 95% CI 0.40–1.04; z = 1.82, P = 0.069)
 - In terms of OS, both pembrolizumab plus chemotherapy (HR_{pem+ chemo/chemo}, 0.51; 95% CI 0.35–0.72; z = 3.71, P < 0.001) and pembrolizumab monotherapy (HR_{pem/chemo}, 0.67; 95% CI 0.56–0.80; z = 4.57, P < 0.001) significantly decreased the risk of death compared with chemotherapy.

- Indirect meta-analysis
- The results indicated that patients treated with pembrolizumab plus chemotherapy had better clinical outcomes including ORR (RRpem + chemo/pem 1.62, 95% CI 1.18–2.23; P = 0.003) and PFS (HRpem + chemo/pem 0.55, 95% CI 0.32–0.97; P = 0.037) than those treated with pembrolizumab alone. However, there was only a trend towards improved OS with the three-drug combination therapy.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the addition of chemotherapy to pembrolizumab as first-line treatment further improves the outcomes of patients with advanced NSCLC and a PD-L1 TPS of at least 50%. With proved survival benefit, manageable toxicities and avoidance of PD-L1-based patient selection, clinicians could prefer pembrolizumab plus chemotherapy in patients without contraindications, especially for those with high tumor burden.

Kommentare zum Review

- Siehe auch: Kim R et al. 2019 [21]

Liu J et al., 2020 [27].

Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis.

Fragestellung

to compare these approved first-line treatments for advanced NSCLC

Methodik

Population:

- advanced non-small cell lung carcinoma patients

Intervention/Komparator:

- Pembrolizumab alone, or PC (pembrolizumab plus chemotherapy) or AC (atezolizumab plus chemotherapy), or ABC (atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy), or BC (bevacizumab plus chemotherapy), with chemotherapy alone, as first-line treatments for advanced NSCLC

Endpunkte:

- objective response rate (ORR), progression-free survival (PFS) or overall survival (OS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, the Cochrane Library and Medline, as well as abstracts from major conference proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), the European Society of Medical Oncology (ESMO), the American Association for Cancer Research (AACR), and the World Conference on Lung Cancer (WCLC) were searched from inception until September 10, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Ten trials, involving 6,124 patients

Charakteristika der Population:

Table 1. Study characteristics.

| Source | Histology | PD-L1 Expression | Treatment Regimen | Median ages (years) | mPFS (months) | mOS (months) | Median Follow-up Time (months) |
|------------------------------------|---------------------------|------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------|--------------------------------|
| KEYNOTE-021 ^{9,19} | Non-squamous | All | PC | 62.50 | 13.00 | NR | 23.90 |
| KEYNOTE-024 ^{11,20} | Squamous and Non-squamous | ≥50% | Chemo | 63.20 | 8.90 | NR | 23.90 |
| | | | Pembro | 64.50 | 10.30 | 30.00 | 25.20 |
| KEYNOTE-042 ¹² | Squamous and Non-squamous | ≥1% | Chemo | 66.00 | 6.00 | 14.20 | 25.20 |
| | | | Pembro | 63.00 | 7.10 | 20.00 | 12.80 |
| KEYNOTE-042 in China ²³ | Squamous and Non-squamous | ≥1% | Chemo | 63.00 | 6.40 | 12.20 | 12.80 |
| | | | Pembro | NR | NR | 20.00 | 11.30 |
| KEYNOTE-189 ¹⁰ | Non-squamous | All | Chemo | NR | NR | 13.70 | 11.30 |
| | | | PC | 65.00 | 8.80 | NR | 10.50 |
| KEYNOTE-407 ¹³ | Squamous | All | Placebo+Chemo | 63.50 | 4.90 | 11.30 | 10.50 |
| | | | PC | 65.00 | 6.40 | 15.90 | 7.80 |
| | | | Placebo+Chemo | 65.00 | 4.80 | 11.30 | 7.80 |
| IMpower-130 ¹⁴ | Non-squamous | All | AC | 64.00 | 7.00 | 18.60 | 18.50 |
| | | | Chemo | 65.00 | 5.50 | 13.90 | 18.80 |
| IMpower-131 ^{17,21} | Squamous | All | AC | 65.00 | 6.30 | 14.20 | 25.50 |
| | | | Chemo | 65.00 | 5.60 | 13.50 | 25.50 |
| IMpower-132 ¹⁸ | Non-squamous | All | AC | 64.00 | 7.60 | 18.10 | 14.80 |
| | | | Chemo | 63.00 | 5.20 | 13.60 | 14.80 |
| | | | ABC | 63.00 | 8.40 | 19.80 | 13.50 |
| IMpower-150 ^{16,22} | Non-squamous | All | AC | 63.00 | 6.90 | 19.50 | 19.60 |
| | | | BC | 63.00 | 6.80 | 14.90 | 19.70 |
| | | | ABC | 63.00 | 6.90 | 19.50 | 19.70 |

Abbreviation: Pembro: pembrolizumab; Chemo: chemotherapy; Placebo+Chemo: placebo plus chemotherapy; PC: pembrolizumab plus chemotherapy; AC: atezolizumab plus chemotherapy; ABC: atezolizumab plus bevacizumab plus chemotherapy; BC: bevacizumab plus chemotherapy. NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

Qualität der Studien:

Table S1: Quality assessment: risk of bias according to Cochrane Collaboration's tool

| Trial | Sequence Generation | Allocation Concealment | Blinding | Incomplete Outcome Data | Selective Reporting | Other Source of bias |
|---------------------------|---------------------|---------------------------------|--|-------------------------|--|--|
| KEYNOTE-021 [6,16] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate (PFS, OS was not reported) | |
| KEYNOTE-024 [8,17] | Inadequate | Inadequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-042 [9] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-042 in China [20] | Inadequate | Inadequate (Central Allocation) | Inadequate (Independent Radiologic Review) | Inadequate | Inadequate (ORR, PFS was not reported) | Data from the abstract and the presentation slides |
| KEYNOTE-189 [7] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |
| KEYNOTE-407 [10] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |
| IMpower-130 [11] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |
| IMpower-131 [14,18] | Inadequate | Inadequate (Central Allocation) | Inadequate (Independent Radiologic Review) | Inadequate | Inadequate | Data from the abstract and the presentation slides |
| IMpower-132 [15] | Inadequate | Inadequate (Central Allocation) | Inadequate (Independent Radiologic Review) | Inadequate | Inadequate | Data from the abstract and the presentation slides |
| IMpower-150 [13,19] | Adequate | Adequate (Central Allocation) | Adequate (Independent Radiologic Review) | Adequate | Adequate | |

Studienergebnisse:

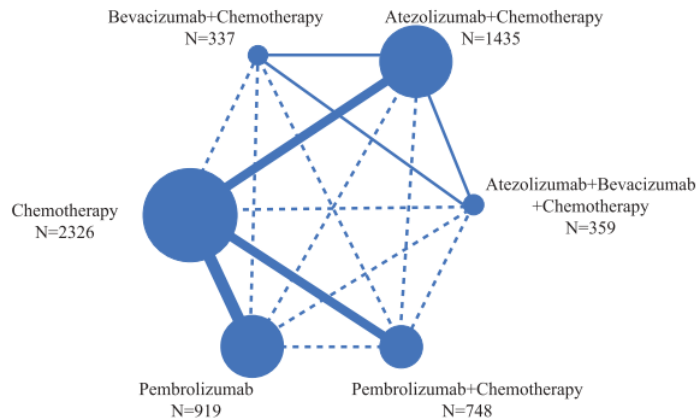


Figure 2. Network structure for all the included trials. Each circular node represents a treatment type. The circle size is proportional to the total number of patients. The width of lines is proportional to the number of studies performing head-to-head comparisons in the same study, and the dotted line is the indirect comparison which was shown in this NWM.

- NMA for non-squamous NSCLC

PD-L1 \geq 50% cohort For PD-L1-high patients, the PFS-NMA and the OS-NMA were based on six separate trials. ORR-NMA was not possible, between ABC and PC or Pembrolizumab alone, because connections could not be established due to the lack of AC data.

- For PFS, ABC appears superior to PC; however,; these intervention strategies were both significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.37, 95% CI 0.19–0.75 for ABC; HR 0.51, 95% CI 0.31–0.76 for PC), BC (HR 0.33, 95% CI 0.22–0.51 for ABC; HR 0.45, 95% CI 0.24–0.86 for PC) and chemotherapy alone (HR 0.27, 95% CI 0.13–0.52 for ABC; HR 0.36, 95% CI 0.25–0.52 for PC). AC was significantly superior to BC (HR 0.63, 95% CI 0.43–0.92) and chemotherapy alone (HR 0.50, 95% CI 0.35–0.71). Pembrolizumab alone was marginally superior to BC (HR 0.89, 95% CI 0.51–1.50), but was substantially more effective than chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.83).
- For OS, PC performed significantly better than BC (HR 0.38, 95% CI 0.16–0.87) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.26–0.68). Pembrolizumab alone performed significantly better than chemotherapy alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.78). Although there were no statistically significant difference between treatment groups, except for those previously mentioned.

Intermediate PD-L1 ($1\% \leq$ PD-L1 $<$ 50%) cohort

- For PD-L1-intermediate patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on five trials.
- ORR-NMA was not analyzed for PD-L1-high patients analysis due to the missing AC connection. It was also not possible to analyze Pembrolizumab alone in this cohort due to the lack of PFS data.
- For PFS, ABC appears superior to PC, AC, and was significantly more effective than BC (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73) and chemotherapy alone (HR 0.48, 95% CI 0.31–0.76). AC (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.89) and PC (HR 0.55, 95% CI 0.37–0.81) were significantly more effective than chemotherapy, although there was only a marginal improvement compared to BC (HR 0.79, 95% CI 0.61–1.00 for AC; HR 0.63, 95% CI 0.37–1.10 for PC). There were no significant differences among ABC, AC, and PC in terms of progression-free survival.

- For OS, PC appears superior to chemotherapy alone (HR 0.55, 95% CI 0.34–0.89). Although there was no significant difference when comparing ABC, AC, PC, pembrolizumab alone, BC, and chemotherapy.

PD-L1 < 1% cohort

- For PD-L1-low patients, the PFS-NMA was based on four trials and OS-NMA on three. ORR-NMA was not analyzed due to the missing AC connection, for the same reason as for the PD-L1-high expression analysis. Pembrolizumab alone was also not analyzed due to the lack of data.
- For PFS, ABC appears to provide a significant improvement compared with AC (HR 0.68, 95% CI 0.50–0.93), PC (HR 0.56, 95% CI 0.34–0.93), BC (HR 0.75, 95% CI 0.60–0.94) and chemotherapy alone (HR 0.42, 95% CI 0.29–0.61). AC (HR 0.62, 95% CI 0.50–0.75) performed significantly better than chemotherapy and appears superior to PC. Although PC appears inferior to BC while being superior to chemotherapy alone. BC was significantly more effective than chemotherapy alone (HR 0.56, 95% CI 0.42–0.75).
- PC appears superior to chemotherapy in terms of OS (HR 0.59, 95% CI 0.38–0.92). However, there was no significant difference among other interventions in terms of overall survival.
- NMA for squamous non-small cell lung cancer
 - For PD-L1-high patients with squamous NSCLC, the ORR NMA, PFS-NMA, and OS-NMA were both based on separate five trials.
 - For ORR: PC (OR 1.80, 95% CI 1.30–2.70) and Pembrolizumab alone (OR 1.30, 95% CI 1.10–1.60) performed significantly better than chemotherapy alone. PC and AC also appear superior to Pembrolizumab alone.
 - For PFS: PC was significantly more effective than Pembrolizumab alone (HR 0.53, 95% CI 0.33–0.84) and chemotherapy alone (HR 0.37, 95% CI 0.24–0.58). Pembrolizumab appears to provide a significant benefit compared to chemotherapy alone (HR 0.71, 95% CI 0.60–0.84). AC on the other hand appears inferior to PC, yet superior to Pembrolizumab alone.
 - For OS: PC appears superior to Pembrolizumab alone. Both AC (HR 0.56, 95% CI 0.32–0.99) and Pembrolizumab alone (HR 0.67, 95% CI 0.57–0.80) performed significantly more effectively than chemotherapy alone.
 - For patients with intermediate PD-L1 expression, AC (HR 0.70, 95% CI 0.53–0.92) and PC (HR 0.56, 95% CI 0.39–0.80) were significantly more effective than chemotherapy in terms of PFS and PC appears significantly superior to both chemotherapy alone (HR 0.57, 95% CI 0.36–0.90) and AC in terms of overall survival. For PD-L1-negative patients, PC appears significantly superior to chemotherapy alone in terms of ORR (OR 1.50, 95% CI 1.20–2.10), PFS (HR 0.68, 95% CI 0.47–0.98) and OS (HR 0.61, 95% CI 0.38–0.98). There was no identifiable difference among the other regimens included.
- NMA for safety analysis
 - Patients with low grade and grade 3–5 AEs perhaps benefit more from PC and Pembrolizumab alone compared to BC (OR 0.95, 95% CI 0.91–0.99 for PC, OR 0.69, 95% CI 0.64–0.74 for Pembrolizumab alone for grade 1–5 AEs; OR 0.73, 95% CI 0.61–0.88 for PC, OR 0.33, 95% CI 0.26–0.42 for Pembrolizumab alone for grade 3–5 AEs). ABC and AC appear significantly less safe than PC with an OR 1.60 (95% CI 1.30–1.90 for grade 3–5 AEs for ABC) and an OR 1.20 (95% CI 1.10–1.30 for grade 3–5 AEs for AC). Pembrolizumab alone appears to be the safest intervention among the regimens analyzed.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Evidence from this study suggests combined immunotherapies are superior to Pembrolizumab alone for PD-L1 $\geq 1\%$ but especially for PD-L1 $\geq 50\%$. For advanced non-squamous NSCLC, BC can also be recommended as an initial first-line treatment for PDL1 $\geq 1\%$. Combined immunotherapies can still be recommended for PD-L1-negative patients with advanced NSCLC, but ABC can be recommended specifically for those with non-squamous NSCLC. This study suggests PD-L1 expression may shed light on individual response differences although there are other potential predictive biomarkers which could be factored into identify and target specific populations who respond best to specific combinations. This new collaborative, biomarker-driven phase in research, necessitates bridging traditional boundaries between basic medical and clinical research, where interdisciplinary research teams record and report more sophisticated data. This additional knowledge will help to align specific combinations to specific patient groups, although of course, further research is required.

Kommentare zum Review

Siehe auch:

- Cao, R. et al., 2019 [2]
- Herbst, R. et al., 2021 [18]

Jiang P et al., 2022 [20]

First-line chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors or bevacizumab in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of first-line chemotherapy (chemo) plus immune checkpoint inhibitors {ICis) or bevacizumab {Bev) in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions

Methodik

Population:

- advanced NSCLC

Intervention/Komparator:

- chemotherapy (chemo) plus immune checkpoint inhibitors {ICis) or bevacizumab {Bev)

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- Published between January 2000 and November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 RCTs

Charakteristika der Population:

| Study | Experiment | Control | Sample size (No) | Median age (years) | Male (%) | Stage IV (%) |
|---------------|-------------|----------|------------------|--------------------|----------|--------------|
| KEYNOTE 189 | Pembro + AP | Chemo | 410/206 | 63.5/63.0 | 62/53 | 100/100 |
| KEYNOTE 021G | Pembro + AP | Chemo | 60/63 | 62.5/63.2 | 37/41 | 98/95 |
| IMpower132 | Atezo + AP | Chemo | 292/286 | 63.0/64.0 | 67/66 | 100/100 |
| AVAIL | GP + BEV | Chemo | 351/347 | 59.0/59.0 | 62/64 | 77/77 |
| ERACLE | Chemo | TP + Bev | 60/58 | 60.0/62.0 | 70/78 | 95/93 |
| BEYOND | TP + Bev | Chemo | 138/138 | 57.0/56.0 | 54/56 | 91/91 |
| ECOG 4599 | TP + Bev | Chemo | 417/433 | NG | 50/58 | 74/78 |
| JO 19907 | TP + Bev | Chemo | 121/59 | 61.0/66.0 | 64/64 | 69/71 |
| IMpower130 | Atezo + TP | Chemo | 451/228 | NG | 59/59 | 100/100 |
| CLEAR | AP + Bev | TP + Bev | 131/66 | 66.0/67.0 | 74/71 | 73/76 |
| PaintBreak | AP + Bev | TP + Bev | 472/467 | 64.9/64.6 | 53/53 | 90/90 |
| Camel | Camre + AP | Chemo | 205/207 | 59.0/61.0 | 71/72 | 85/80 |
| CheckMate 277 | Nivo + AP | Chemo | 270/273 | 63.0/63.0 | 64/63 | NG |
| PRONOUNCE | Chemo | TP + Bev | 182/179 | 65.8/65.4 | 58/58 | 99/100 |
| IMpower150 | Atezo + TP | TP + Bev | 402/400 | 63.0/63.0 | 60/60 | NG |

Studienergebnisse:

- Overall, Chemo + ICi appears to be superior to Chemo + Bev, both in OS (HR: 0, 92; 95% CI: 0.88-0,96) and in PFS (HR: 0.93; 95% CI: 0.90-0,97) in the whole population. Ranking results were in accordance with the pooled estimates. Chemo + ICi was most likely to rank first to provide PFS and OS benefit compared to Chemo + Bev and Chemo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In general Chemo + ICi is superior to Chemo + Bev in the first line treatment of ns-NSCLC without mutations. Pembro + Chemo is worth recommending first.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [23].

Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (AWMF-Registernr. 020-007)

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [24].

Fragestellung

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update: gezielte Aktualisierung der Version von 2018

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Diese Version der S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig maximal jedoch 5 Jahre (2027).

Recherche/Suchzeitraum:

- Aktualisierung für den Zeitraum 2016-2022

LoE

- entsprechend der Vorgaben des Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

- Stärke der aktualisierten Empfehlung (gekennzeichnet mit „2018“) unterschieden in A/B/O, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln

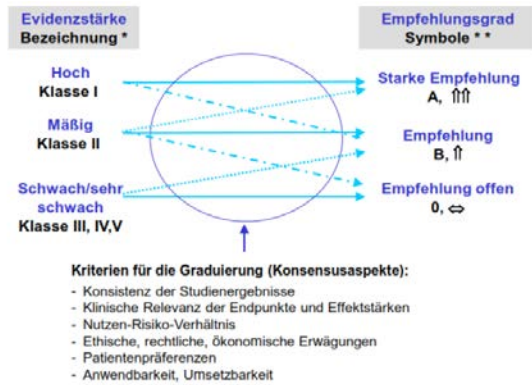


Abbildung 1: Schema zur Darstellung der Kriteriengestützten Entscheidungsprozesse bei der Wahl des Empfehlungsgrades.

* blau = Evidenzstärke nach GRADE bzgl. des gesamten ‚body of evidence‘, schwarz = Evidenzklassifikation bzgl. Einzelstudien, z.B. nach Oxford;
 ** Empfehlungsgraduierung im Programm für Nationale Versorgungsleitlinien. Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit analog formuliert: Starke Empfehlung: „soll“; (abgeschwächte) Empfehlung: „sollte“; Negativ-Empfehlungen werden entweder rein sprachlich ausgedrückt („nicht“ / „kann verzichtet werden“) bei gleichen Symbolen oder sprachlich mit zusätzlich nach unten gerichteten Pfeilen; Offene Empfehlungen drücken eine Handlungsoption in Unsicherheit aus („kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“).
 Quelle: modifiziert AWMF-Regelwerk [1]

Empfehlungen

8.5.2 Inzidentelles Stadium IIIA(N2) beim NSCLC – Stadium IIIA1 und IIIA2 nach Robinson-Einteilung – Multimodale Therapiekonzepte

| 8.42 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Im Stadium III mit inzidentellem N2-Status (IIIA1 bzw. IIIA2) soll nach kompletter Resektion (R0) und systematischer Lymphknotendisektion, bei fehlender Kontraindikation, eine adjuvante Kombinationschemotherapie erfolgen. Die Chemotherapie soll nach Abschluss der Wundheilung innerhalb von 60 Tagen nach Resektion erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | [654], [697], [766], [767], [768], [769], [770], [679], [771], [667], [670], [671], [660], [772] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.43 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Die Chemotherapie soll bei fehlender Kontraindikation als eine cisplatinhaltige Kombination über 4 Zyklen erfolgen. Nur bei Kontraindikation gegen Cisplatin soll der Einsatz von Carboplatin erwogen werden. | |
| Level of Evidence 1b | [770], [693], [776], [777], [778], [779], [780], [781], [782], [783], [784], [785], [786], [787], [769], [788], [789], [667], [670], [671], [660], [678], [790], [756], [791], [772] | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|
| 8.44 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | Bei Patienten mit klinisch relevanter Komorbidität aufgrund der vorangegangenen Resektion oder vorbestehender Erkrankungen sollte die Durchführung einer adjuvanten Kombinationschemotherapie individuell geprüft und in einem interdisziplinär ausgerichteten Team mit entsprechender Erfahrung erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |
| 8.46 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Patienten im Stadium IIIA mit einer PD-L1 Expression $\geq 50\%$ (ohne EGFR oder ALK Alteration) sollte, nach R0-Resektion und durchgeführter adjuvanter Chemotherapie, eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab über 1 Jahr angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1 | [663] | |
| | Starker Konsens | |
| 8.47 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad A | Für Patienten mit inkompletter Resektion soll primär die Möglichkeit einer Nachresektion geprüft werden. Sofern keine R0-Resektion sinnvoll zu erzielen ist, soll innerhalb eines multimodalen Gesamtkonzeptes nach Indikationsstellung im Thorax-Onkologischen Tumorboard eine postoperative Strahlentherapie angeboten werden. | |
| Level of Evidence 2 | [609] , [809] , [810] , [811] , [812] , [813] , [814] , [815] , [816] , [817] , [693] , [352] , [615] , [683] , [795] , [818] | |
| | Starker Konsens | |
| 8.48 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Für Patienten mit R0 Resektion und mediastinalem Lymphknotenbefall im Stadium IIIA1 bzw. IIIA2 sollte zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell geprüft aber nicht routinemäßig gestellt werden. | |
| Level of Evidence 1a | [820] , [821] , [822] , [823] , [824] , [825] , [826] | |
| | Starker Konsens | |

8.5.3 Stadium IIIA3 nach Robinson-Einteilung beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte

| | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|
| 8.49 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad A | Patienten im Stadium IIIA3 und technischer und funktioneller Operabilität sollen multimodal behandelt werden. Derzeitige multimodale Optionen sind die definitive Radiochemotherapie +/- Durvalumab und die Operation nach neoadjuvanter Therapie. | |
| Level of Evidence 1a | [829], [815], [792], [781], [768], [830], [831], [832], [833], [834], [835], [836], [837], [838], [839], [840], [841], [842], [358], [685], [843], [756], [818], [844], [845], [846], [847], [848] | |
| | Konsens | |
| 8.50 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Wird im Rahmen einer Induktion eine Phase alleiniger Chemotherapie eingesetzt, sollte präferentiell eine Kombination aus Cisplatin und einem Taxan eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 1b | [850], [851], [852], [781], [792], [693], [853] | |
| | Konsens | |
| 8.51 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Bei alleiniger Induktionschemotherapie sollte nach Operation und R0-Resektion im Stadium IIIA3 eine Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard und bei erhöhtem lokoregionärem Rezidivrisiko eine mediastinale Radiotherapie erfolgen. Die Dosis sollte 50-54 Gy in 5-6 Wochen betragen. | |
| Level of Evidence 2b | [855], [810], [792], [698], [856], [857], [858], [859], [860], [821], [861], [862], [863], [864], [865], [866], [824] | |
| | Starker Konsens | |

8.5.4 Stadium IIIA beim NSCLC ohne N2 (T4N0 und T4N1) – Multimodale Therapiekonzepte

| 8.52 | Konsensbasiertes Statement | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | In den Subgruppen T4N0 und T4N1 (jeweils Stadium IIIA) ist nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard die primäre Operation bzw. die Integration der Operation in das Gesamtbehandlungskonzept bei technischer und funktioneller Operabilität möglich. Dies sollte gegen die Vorteile eines neoadjuvanten Vorgehens (siehe Empfehlungen 8.48 und 8.49) abgewogen werden. | |
| | Starker Konsens | |
| 8.53 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Bei primär eingeschmolzenen Tumoren sollten Risiken einer (Radio)chemotherapie gegenüber denen einer primären Operation abgewogen werden. | |
| | Starker Konsens | |

8.5.5 Stadium IIIA4 nach Robinson-Einteilung und IIIB beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte inklusive Operation

| 8.54 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad 0 | Für selektierte Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB kann nach interdisziplinärer Evaluation im Thorax-Onkologischen Tumorboard ein multimodaler Behandlungsansatz unter Integration der Operation erfolgen, sofern eine R0 Resektion sehr wahrscheinlich ist. | |
| Level of Evidence 1b | [842] , [693] , [810] , [792] , [780] , [884] , [885] , [886] , [887] , [888] , [889] , [715] , [880] , [879] , [839] , [843] , [756] , [689] | |
| | Starker Konsens | |

8.5.6 Stadium IIIA4, IIIB und IIIC beim NSCLC – Multimodale Therapiekonzepte bei klarer Inoperabilität

| 8.55 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|---|------------------|
| EK | Patienten im Stadium IIIA4 / IIIB und IIIC sollen in der Regel- wenn Allgemeinzustand und Tumorausdehnung dies zulassen – eine Kombination aus Strahlentherapie und Chemotherapie erhalten. Die Chemotherapie soll bei definitiver Radiochemotherapie simultan und nur bei medizinischer Kontraindikation allein sequentiell durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| 8.56 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Sowohl bei der simultanen als auch einer sequentiellen Radiochemotherapie sollten zwei Zyklen einer voll-dosierten cisplatinhaltigen Kombinationschemotherapie (Zyklusintervall 3-4 Wochen) appliziert werden. Kombinationspartner sind bei simultaner Therapie in der Regel Vinorelbine oder Etoposid. | |
| Level of Evidence 1 | [894] , [693] , [781] , [748] , [747] , [650] , [895] , [896] , [897] , [898] , [899] , [900] , [901] , [902] , [903] , [904] , [905] | |
| | Starker Konsens | |
| 8.57 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Die Strahlentherapie sollte nach dem involved field Prinzip auf der Basis eines aktuellen prätherapeutischen PET-CT und des feingeweblichen Stagings erfolgen. Herz- und Lungenschonung sollten nach dem Stand der Technik optimiert werden. | |
| Level of Evidence 3 | [855] , [893] , [906] , [907] , [908] , [909] , [910] , [911] , [588] | |
| | Starker Konsens | |
| 8.58 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Die Dosierung der Strahlentherapie soll biologisch einer Gesamtdosis zwischen 60 und 70 Gy bei konventioneller Fraktionierung (1,8-2 Gy/die) entsprechen. | |
| Level of Evidence 2 | [912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916] | |
| | Starker Konsens | |
| 8.59 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Eine Prolongierung der Strahlentherapie durch Unterbrechungen soll vermieden werden. | |
| Level of Evidence 4 | [912] , [913] , [693] , [914] , [915] , [916] | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|--------------------------------|--|-----------------|
| 8.60 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad A | Patienten nach definitiver Radiochemotherapie ohne Progress soll bei PD-L1 Expression von $\geq 1\%$ auf Tumorzellen eine Konsolidierung mit dem PD-L1 Antikörper Durvalamab über 1 Jahr angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1b | [888] , [716] , [917] , [918] , [919] , [920] , [689] | |
| | Konsens | |

| | | |
|--------------------------------|---|-------------------------|
| 8.61 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Nach definitiver Radiochemotherapie sollte keine konsolidierende Chemotherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 1b | [839] , [921] , [922] , [843] , [923] , [924] | |
| | | |

| | | |
|-------------|---|-----------------|
| 8.62 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom soll keine prophylaktische Ganzhirn-Bestrahlung durchgeführt werden. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-------------------------------|--|-------------------------|
| 8.63 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| Empfehlungsgrad B | Eine palliative thorakale Strahlentherapie sollte bei Patienten, für die kurative Therapiekonzepte trotz lokaler Krankheitssituation nicht geeignet sind, bei bestehender oder bevorstehender thorakaler Symptomatik durchgeführt werden. Verkürzte Fraktionierungsschemata sollten in Abhängigkeit vom Zustand und Wunsch des Patienten eingesetzt werden. | |
| Level of Evidence 2 | [929] , [930] , [931] , [932] , [933] , [934] , [935] , [936] , [937] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.64 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad 0 | Patienten im Stadium III, die nach Entscheidung im Thorax-Onkologischen Tumorboard, nicht für eine Operation oder Radio-Chemotherapie geeignet sind und eine PD-L1 Expression $\geq 50\%$ aufweisen, kann eine Therapie mit dem PD-1-Antikörper Cemiplimab angeboten werden | |
| Level of Evidence 2 | [938] | |
| | Konsens | |

Algorithmus IIIB prätherapeutisch

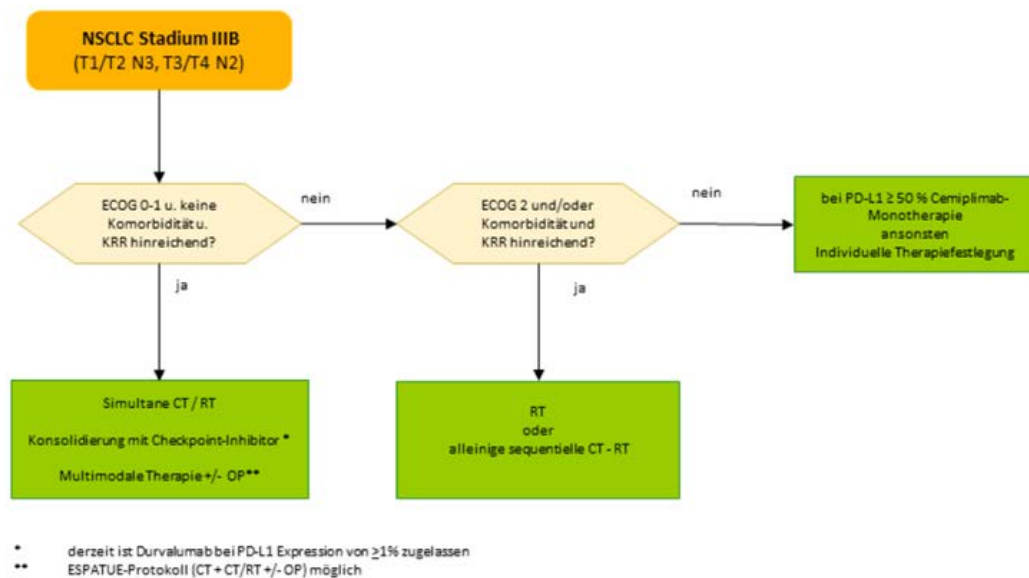
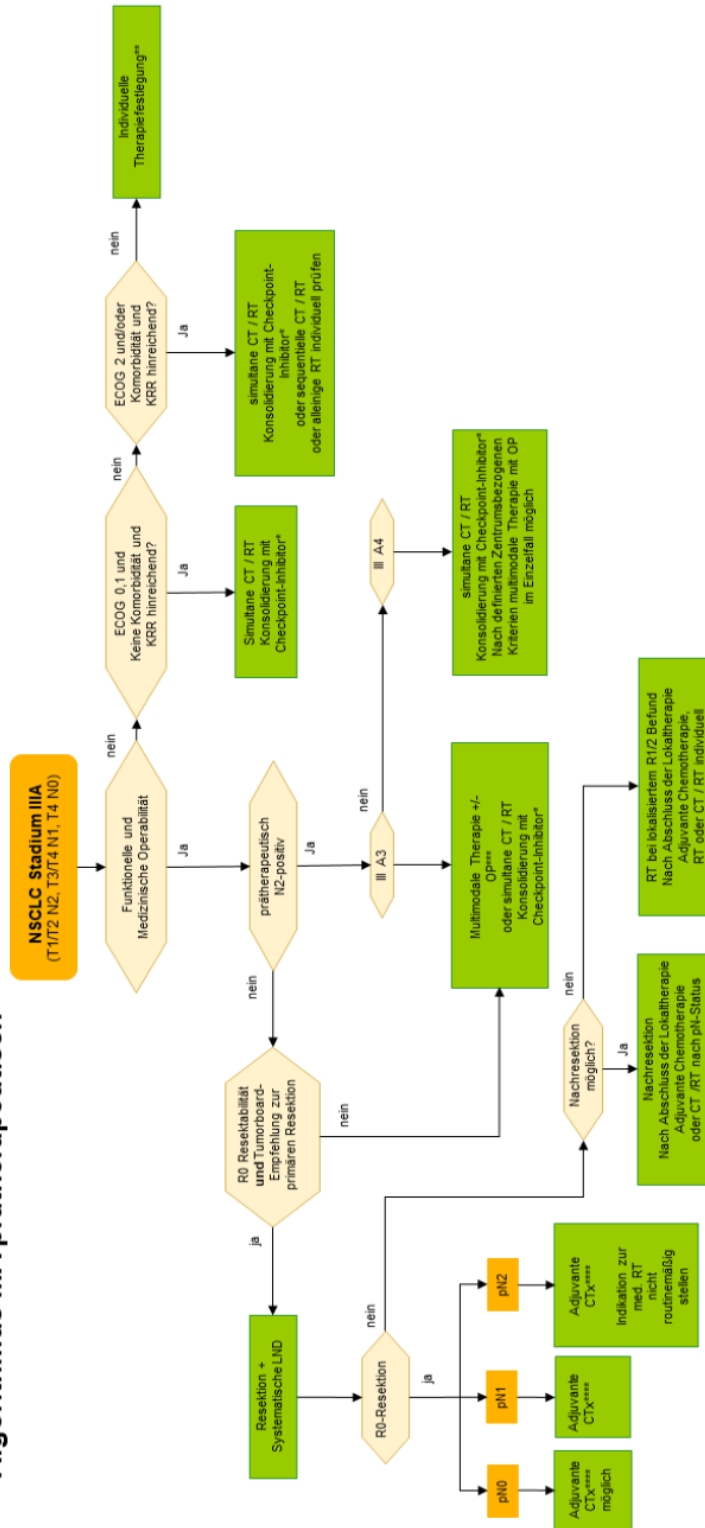


Abbildung: 8.5.7 Algorithmen Stadium IIIB

Algorithmus IIIA prätherapeutisch



* derzeit ist Durvalumab bei PD-L1 Expression von ≥1% zugelassen
 ** derzeit ist Cemiplimab Monotherapie bei PD-L1 ≥ 50% zugelassen
 **** Beschreibung siehe im ausführlichen Text
 ***** bei ECOG 0-1 (kein I5/21) zusätzlich TKI (derzeit ist Osimertinib zugelassen) oder bei PD-L1 Expression ≥ 50% zusätzlich Atezolizumab
 auch ESPATO ohne OP möglich

Abbildung: 8.5.7 Algorithmen Stadium IIIA

8.6.2.1 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 0-1

| 8.71 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Monotherapie mit Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab mit Chemotherapie oder Nivolumab und Ipilimumab mit Chemotherapie <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p> | |
| Level of Evidence 1b | [944] , [945] , [946] , [947] , [948] | |
| | Starker Konsens | |

8.6.2.2 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ und ECOG 0-1

| 8.72 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Expression $< 50\%$ sowie einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) soll eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden, z.B. eine platinbasierte Kombinationschemotherapie mit Taxan kombiniert mit Pembrolizumab oder eine Therapie mit platinbasierter Chemotherapie und Nivolumab/Ipilimumab.</p> | |
| Level of Evidence 1b | [944] , [801] , [950] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.73 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) und Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie soll eine platinbasierte Kombinationschemotherapie angeboten werden.</p> | |
| Level of Evidence 1 | [951] , [791] , [952] , [953] , [954] , [955] , [956] , [957] , [958] , [959] | |
| | Starker Konsens | |

8.6.2.3 Patienten mit Plattenepithelkarzinom mit einer PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ und ECOG 2

| 8.74 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Plattenepithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeprobe eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) | |
| | Starker Konsens | |

| 8.75 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | Bei Patienten mit ECOG 2 ohne wesentliche Komorbiditäten sollen platinbasierte Kombinationen, z. B. Carboplatin/Paclitaxel angeboten werden. | |
| Level of Evidence 1a | [962] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.76 | Konsensbasierte Empfehlung | geprüft 2022 |
|-----------|--|--------------|
| EK | Bei Patienten mit ECOG 2 mit Komorbiditäten, bei denen die Komorbiditäten eine platinhaltige Kombinationstherapie nicht erlauben, kann eine Monotherapie angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

| 8.77 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|-----------|--|------------------|
| EK | Patienten mit Stadium IV NSCLC ECOG 2 können Immuntherapie bzw. Chemotherapie zusätzlich zu „Best Supportive Care“ angeboten werden. | |
| | Starker Konsens | |

8.6.3 Systemtherapie (Erstlinie) bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom ohne therapierbare genetische Alterationen

| 8.78 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|--|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei NSCLC-Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie im UICC Stadium IV sowie ECOG 0-1, welche keine therapierbaren Mutationen und keine Kontraindikation gegenüber Checkpoint-Inhibitoren aufweisen, soll, unabhängig vom PD-L1 Status, in der Erstlinientherapie eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als Chemo-Immuntherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed + Pembrolizumab, alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab • Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab + Atezolizumab, alle 3 Wochen über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Atezolizumab • Carboplatin + nab-Paclitaxel + Atezolizumab alle 3 Wochen über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Atezolizumab • platinbasierte Chemotherapie + Nivolumab + Ipilimumab über 2 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Nivolumab + Ipilimumab über 2 Jahre. | |
| Level of Evidence 1a | [653], [984], [944], [802], [985], [946], [986], [987], [988], [989], [990], [947], [948] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.79 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-------------------------------|---|----------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, welche keine therapierbaren Mutationen (z. B. EGFR, EML4-ALK, ROS1) aufweisen, und welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, soll eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen.</p> | |
| Level of Evidence 1 | [944], [945], [946] | |
| | Konsens | |

| | | |
|-----------|---|-------------------------|
| 8.80 | Konsensbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
| EK | In aller Regel sollte nach 2 Zyklen (6 Wochen), spätestens aber nach 3 Zyklen (9 Wochen) eine radiologische Verlaufskontrolle erfolgen. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|--------------------------------|---|-----------------|
| 8.81 | Evidenzbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| Empfehlungsgrad A | Bei radiologischem Ansprechen oder Stabilisierung und entsprechender Verträglichkeit soll nach studienanaloger Zyklenzahl der platinhaltigen Chemo-/Immuntherapie eine Erhaltungstherapie erfolgen. | |
| Level of Evidence 1a | [653] , [984] , [944] , [802] , [985] , [800] , [946] , [986] , [988] , [990] , [991] , [947] , [948] | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|---|-----------------|
| 8.82 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | Die Gesamtdauer der Chemo-ICI-Therapie bzw. der ICI-Monotherapie ist derzeit noch nicht hinreichend geklärt. Die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Cemiplimab wurden in den zulassungsrelevanten Studien über zwei Jahre verabreicht. Eine Fortsetzung der Therapie über dieses Intervall hinaus kann bei weiter bestehender Tumorkontrolle und Verträglichkeit dem Patienten angeboten werden. Für Atezolizumab wurde in der Zulassungsstudie keine Begrenzung der Therapiedauer festgelegt. | |
| | Starker Konsens | |

| | | |
|-----------|--|-----------------|
| 8.83 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
| EK | <p><u>Patienten mit besonderen Risikofaktoren für eine ICI basierte Therapie</u></p> <p>Patienten mit Autoimmunerkrankungen und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden, wenn die Autoimmunerkrankung nicht lebensbedrohlich und nicht aktiv ist. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> <p>Patienten mit kontrollierter Hepatitis B oder C oder einer kontrollierten HIV-Erkrankung und gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-1) kann eine ICI (Kombinations-) Therapie angeboten werden. Ein engmaschiges Monitoring ist in solchen Fällen besonders notwendig.</p> | |
| | Konsens | |

| 8.84 | Evidenzbasierte Empfehlung | modifiziert 2022 |
|--------------------------------|---|------------------|
| Empfehlungsgrad A | <p>Patienten mit einem NSCLC im UICC Stadium IV und mit nichtplatteneithelialer Histologie, die für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht geeignet sind und einen guten Allgemeinzustand aufweisen (ECOG 0-1) sollen 4-6 Zyklen einer platinbasierten Kombinationschemotherapie erhalten.</p> <p>Folgende Schemata werden empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/Carboplatin+Pemetrexed über 4 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed, • Carboplatin+Paclitaxel+Bevacizumab über 4-6 Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bei geeigneten Patienten, • Carboplatin + nab-Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Paclitaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Vinorelbine, • Cisplatin/Carboplatin + Docetaxel, • Cisplatin/Carboplatin + Gemcitabin. | |
| Level of Evidence 1b | [599], [672], [673], [674], [675], [676], [992], [993], [994], [995], [996], [681], [684], [686], [997], [998], [942], [999], [1000], [1001], [1002], [964], [965], [966], [967], [968], [969], [970] | |
| | Starker Konsens | |

| 8.85 | Konsensbasierte Empfehlung | neu 2022 |
|-----------|--|----------|
| EK | <p>Bei Patienten im Stadium IV mit Nicht-Platteneithelkarzinom und ECOG 2, welche in Gewebeproben eine PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder $>10\%$ auf Immunzellen aufweisen, sollte eine Monotherapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen oder 10% der tumorinfiltrierenden Lymphozyten), • Cemiplimab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) oder • Pembrolizumab ($\geq 50\%$ der Tumorzellen) <p>als Erstlinientherapie angeboten werden.</p> | |
| | Starker Konsens | |

Daly ME et al., 2022 [7].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline.

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations to practicing clinicians on management of patients with stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 through 2021

LoE/GoR:

- The quality of the evidence for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool and elements of the GRADE quality assessment and recommendations development process

Table 1. Definitions for Quality of Evidence Grades⁷

| Grade | Definition |
|----------|--|
| High | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. |
| Moderate | We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different |
| Low | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect. |
| Very Low | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect |

- Strength of recommendations: The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment reflects the extent to which a guideline panel is confident that desirable effects of an intervention outweigh undesirable effects, or vice versa, across the range of patients for whom the recommendation is intended. Recommendations may fall into two categories; strong and weak. Factors determining the strength of a recommendation include balance between benefits and harms, certainty of evidence, confidence in values & preferences, and resource use. Recommendations may be made for or against the use of an intervention.

Recommendations

Surgery:

- Recommendation 2.1. For patients with stage IIIA (N2) NSCLC, induction therapy followed by surgery (with or without adjuvant therapy) may be offered if all of the following conditions are met: (1) A complete resection (R0) of the primary tumor and involved lymph nodes is deemed possible; (2) N3 lymph nodes are deemed to be not involved by multidisciplinary consensus; (3) Perioperative (90-day) mortality is expected to be low ($\leq 5\%$) (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 2.2. For selected patients with T4N0 disease (by size or extension), surgical resection may be offered if medically and surgically feasible following multidisciplinary review (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Good practice points:

- Patients with stage III NSCLC generally should not be excluded from consideration for surgery by nonsurgical physicians.
- Presence of oncogenic driver alterations, available therapies, and patient characteristics should be taken into account.

- Patients and providers should consider enrollment on clinical trials when appropriate.

Neoadjuvant therapy

- Recommendation 3.1. Patients who are planned for a multimodality approach incorporating surgery as defined in Recommendation 2.1 should receive systemic neoadjuvant therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.2. Patients with N2 disease who are planned for surgical resection should receive neoadjuvant chemotherapy or neoadjuvant concurrent chemoradiation (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients with resectable superior sulcus disease, neoadjuvant concurrent chemoradiation should be administered (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Adjuvant therapy

- Recommendation 4.1. Patients with resected stage III NSCLC who did not receive neoadjuvant systemic therapy should be offered adjuvant platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.2. Patients with resected stage III NSCLC with EGFR exon 19 deletion or exon 21 L858R mutation may be offered adjuvant osimertinib after platinum-based chemotherapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 4.3. For patients with completely resected NSCLC with mediastinal N2 involvement without extracapsular extension who have received neoadjuvant or adjuvant platinum-based chemotherapy, postoperative radiation therapy should not be routinely offered (Type: Evidence based; balance of benefit and harm; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: weak).

Unresectable disease:

- Recommendation 5.1.: Patients with stage III NSCLC who are medically or surgically inoperable and with good performance status should be offered concurrent instead of sequential chemotherapy and radiation therapy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2.: Concurrent chemotherapy delivered with radiation therapy for definitive treatment of stage III NSCLC should include a platinum-based doublet, preferably cisplatin plus etoposide, carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus pemetrexed (non-squamous only), or cisplatin plus vinorelbine (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
Qualifying Statement: Carboplatin may be substituted for cisplatin in patients with contraindications to or deemed ineligible for cisplatin.
- Recommendation 5.3.: Patients with stage III NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation but are candidates for chemotherapy should be offered sequential chemotherapy and radiation therapy over radiation alone (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

- Recommendation 5.4.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation should be treated to 60 Gy (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.5.: Doses higher than 60 Gy and up to 70 Gy may be considered for selected patients, with careful attention to doses to heart, lungs, and esophagus (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.6.: Patients with stage III NSCLC receiving definitive radiation without chemotherapy in standard fractionation may be considered for radiation dose escalation and for modest hypofractionation from 2.15 to 4 Gy per fraction (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: low; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 5.7.: Patients with stage III NSCLC receiving concurrent chemoradiation without disease progression during the initial therapy should be offered consolidation durvalumab for up to 12 months (Type: Evidence based; benefit outweighs harm; Evidence quality: high; Strength of recommendation: strong).

Qualifying Statement: There is insufficient evidence to alter the recommendation for consolidation durvalumab following concurrent chemoradiation for molecularly defined subgroups (namely, patients with an oncogenic driver alteration or those with low or no expression of programmed death-ligand 1)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019 [29]

Lung cancer: diagnosis and management

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing non-small-cell and small-cell lung cancer. It aims to improve outcomes for patients by ensuring that the most effective tests and treatments are used, and that people have access to suitable palliative care and follow-up.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update (This guideline replaces CG121, and is the basis of QS17); Last updated: 14 March 2023

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert

Recherche/Suchzeitraum:

- The sources for the 2019 and 2022 versions are the same:
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL

- Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE
- Health Technology Assessment Database – HTA
- EMBASE (Ovid)
- MEDLINE (Ovid)
- MEDLINE In-Process (Ovid)
- The searches were conducted between October 2017 and April 2018 for 9 review questions (RQ).
- Searches were re-run in May 2018

LoE/ GoR

- RCTs and quasi-randomised controlled trials were quality assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool. Other study were quality assessed using the ROBINS-I too
- Systematic reviews were quality assessed using the ROBIS tool, with each classified into one of the following three groups (High, Moderate, Low)
- A modified version of the standard GRADE approach for pairwise interventions was used to assess the quality of evidence across the network meta-analyses

Sonstige methodische Hinweise (Updates)

- March 2023: We added the NICE technology appraisal guidance on mobocertinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- September 2022: We added the NICE technology appraisal guidance on tepotinib to the systemic anti-cancer therapy treatment pathways for advanced non-small-cell lung cancer.
- August 2022: We have changed how the information on systemic anti-cancer therapy for advanced non-small-cell lung cancer is presented.
- In March 2019: We reviewed the evidence and made new recommendations on mediastinal lymph node assessment, brain imaging, prophylactic cranial irradiation, radical radiotherapy and operable stage IIIA disease. These recommendations are marked [2019].

Updates-Kennzeichnung:

- These recommendations are marked [2005, amended 2019] or [2011, amended 2019].
- Recommendations marked [2005] or [2011] last had an evidence review in 2005 or 2011. In some cases, minor changes have been made to the wording to bring the language and style up to date, without changing the meaning.

Empfehlungen

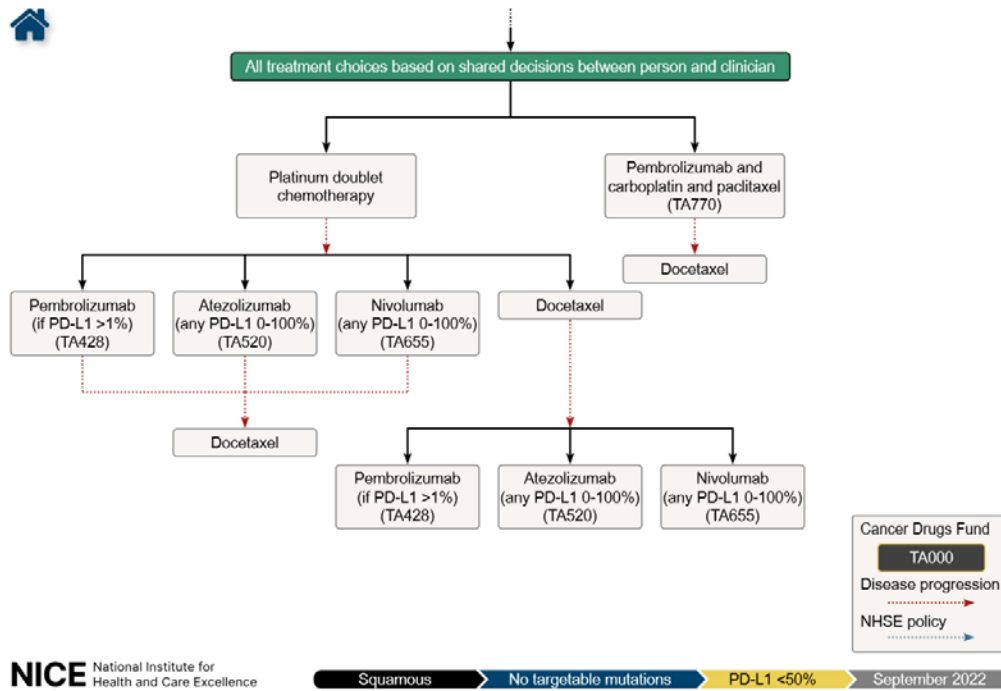
1.7 Combination treatment for non-small-cell lung cancer

- 1.7.1 Consider chemoradiotherapy for people with stage II or III NSCLC that are not suitable for or decline surgery. Balance potential benefit in survival with the risk of additional toxicities. [2011]
- 1.7.2 Ensure that all people for whom multimodality treatment is potentially suitable (surgery, radiotherapy and chemotherapy in any combination) are assessed by a thoracic oncologist and by a thoracic surgeon. [2011]

- 1.7.3 Offer postoperative chemotherapy to people with good performance status (WHO 0 or 1) and T1a–4, N1–2, M0 NSCLC. [2011]
- 1.7.4 Consider postoperative chemotherapy for people with good performance status (WHO 0 or 1) and T2b–4, N0, M0 NSCLC with tumours greater than 4 cm in diameter. [2011]
- 1.7.5 Offer a cisplatin-based combination chemotherapy regimen for adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.6 For people with stage I–II NSCLC that are suitable for surgery, do not offer neo-adjuvant treatment outside a clinical trial. [2011, amended 2019]
- 1.7.7 Ensure eligible people have the benefit of detailed discussion of the risks and benefits of adjuvant chemotherapy. [2011]
- 1.7.8 Treat Pancoast tumours in the same way as other types of NSCLC. Offer multimodality therapy according to resectability, stage of the tumour and performance status of the person. [2011]
- 1.7.9 For people with operable stage IIIA–N2 NSCLC who can have surgery and are well enough for multimodality therapy, consider chemoradiotherapy with surgery. [2019]
- 1.7.10 Discuss the benefits and risks with the person before starting chemoradiotherapy with surgery, including that:
 - chemoradiotherapy with surgery improves progression-free survival
 - chemoradiotherapy with surgery may improve overall survival. [2019]
- 1.7.11 For people with stage IIIA–N2 NSCLC who are having chemoradiotherapy and surgery, ensure that their surgery is scheduled for 3 to 5 weeks after the chemoradiotherapy. [2019]
- 1.7.12 Multidisciplinary teams that provide chemoradiotherapy with surgery should have expertise in the combined therapy and in all of the individual components. [2019]
- 1.7.13 Centres performing lung resections for lung cancer should validate their data for the Royal College of Physicians Lung Cancer Clinical Outcomes publication and the National Lung Cancer Audit. [2019]

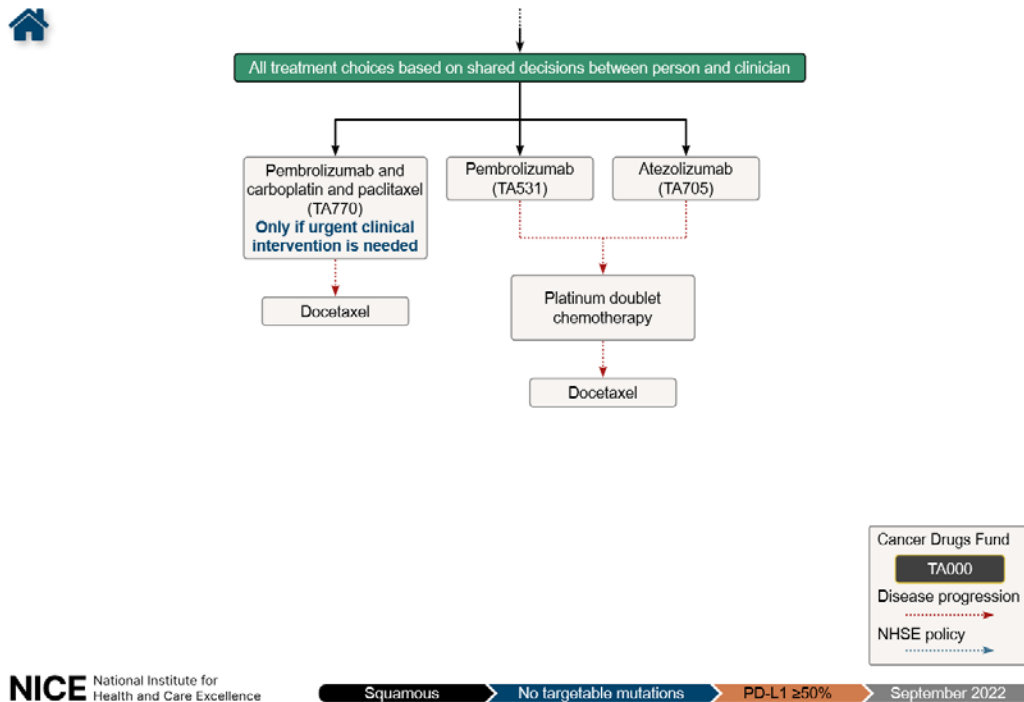
1.8 Systemic anti-cancer therapy (SACT) for advanced non-small-cell lung cancer

Squamous non-small-cell lung cancer



NICE National Institute for Health and Care Excellence

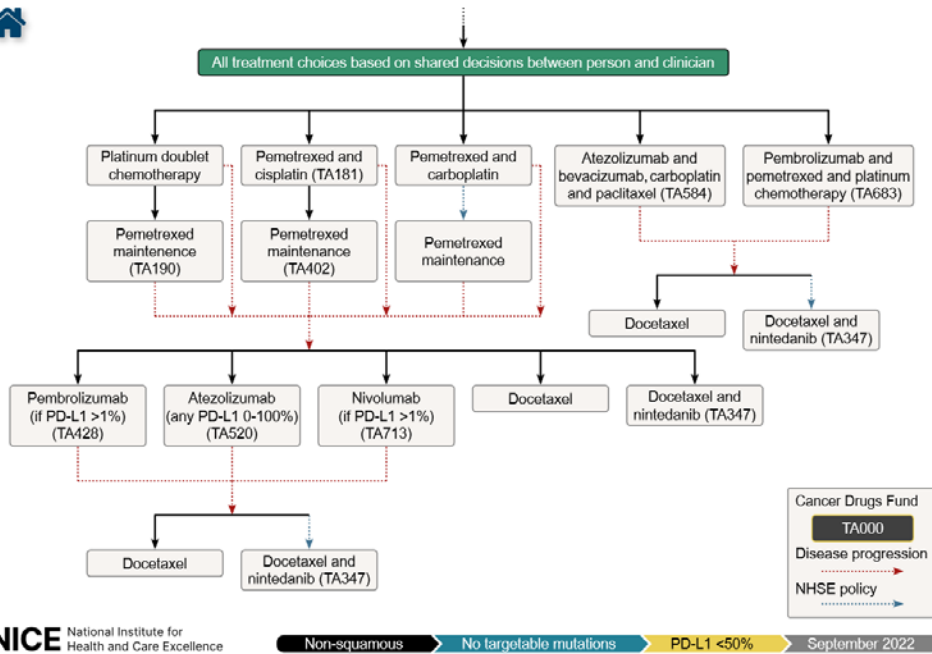
No targetable mutations, PD-L1 less than 50%



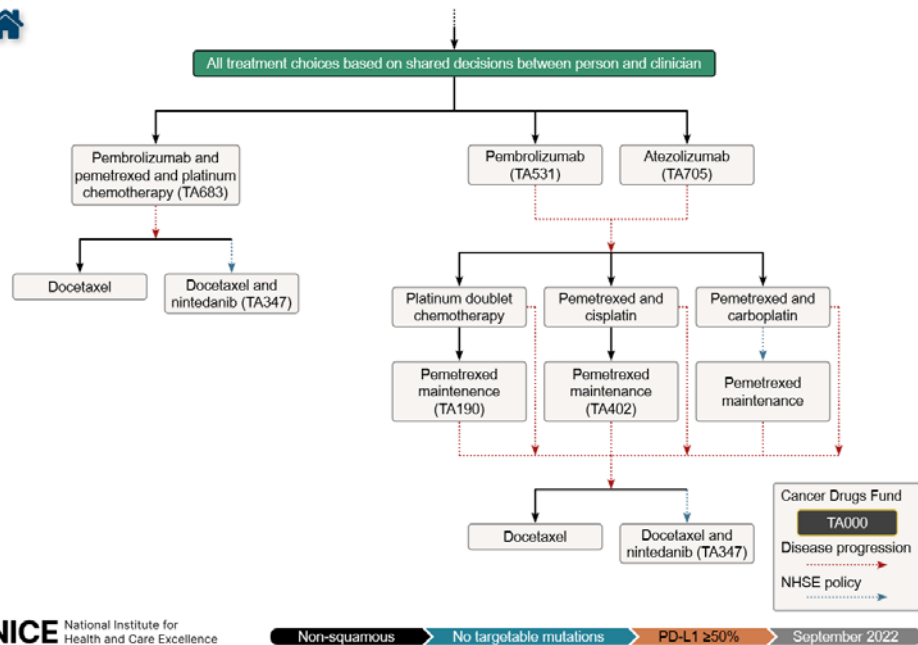
NICE National Institute for Health and Care Excellence

No targetable mutations, PD-L1 50% or more

Non-squamous non-small-cell lung cancer



No targetable mutations, PD-L1 less than 50%



No targetable mutations, PD-L1 50% or more

Singh N et al., 2023 [36].

Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations updating the 2020 ASCO and Ontario Health (Cancer Care Ontario) guideline on systemic therapy for patients with stage IV non–small-cell lung cancer without driver alterations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der Version von Hanna N. et al. 2020 [16]

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte untersucht, finanzielle Unabhängigkeit nicht erwähnt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale und informale Konsensusprozesse durchgeführt und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- evidence identified through online searches of PubMed June 2018 through December 2021

LoE/GoR

- GRADE

Empfehlungen 2020 sowie deren Aktualisierung 2022

**TABLE 1. Comparison of 2020 and 2022 Recommendations
2020 Recommendation (with other numbering scheme)**

| | 2020 | |
|--|---|--|
| <p>Recommendation A1.a.: For patients with performance status (PS) of 0 or 1 receiving chemotherapy, a combination of two cytotoxic drugs is recommended. Platinum combinations are recommended over nonplatinum therapy; however, nonplatinum therapy combinations are recommended for patients who have contraindications to platinum therapy. Chemotherapy may also be used to treat selected patients with PS of 2 who desire aggressive treatment after a thorough discussion of the risks and benefits of such treatment</p> | No change | |
| <p>Recommendation A1.b. Because there is no cure for patients with stage IV NSCLC, early concomitant palliative care assistance has improved the survival and well-being of patients and is therefore recommended</p> | No change | |
| <p>For patients with high programmed death ligand-1 (PD-L1)/PD-1 expression (TPS \geq 50%), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies. Non-SOC PS 0-1:</p> <p>1.1 Clinicians should offer single-agent pembrolizumab Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.3 Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>1.4. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel Evidence quality: Low; Strength of Recommendation: Weak</p> <p>1.5. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting. Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> | <p>For patients with high programmed death ligand-1 (PD-L1)/PD-1 expression (TPS \geq 50%), in the absence of contraindications to IC therapies, non-SOC PS 0-1:</p> <p>1.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>1.4. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel Evidence quality: Low; Strength of Recommendation: Weak</p> <p>1.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), non-SOC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.6. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), non-SOC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong</p> <p>1.7. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), non-SOC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>1.8. (previously 1.5) There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of ICIs with chemotherapy in the first-line setting. Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> | <p>For patients with high programmed death ligand-1 (PD-L1)/PD-1 expression (TPS \geq 50%), in the absence of contraindications to immune checkpoint inhibitor therapies. Non-SOC PS 0-1:</p> <p>1.1 Clinicians should offer single-agent pembrolizumab Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>1.3 Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>1.4. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel Evidence quality: Low; Strength of Recommendation: Weak</p> <p>1.5. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the first-line setting. Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> |
| <p>Recommendation A2.a.1. For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression (no change)</p> | No change | <p>For patients receiving carboplatin plus paclitaxel, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab 15 mg/kg once every 3 weeks, except for patients with SCC histologic type, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, Eastern Cooperative Oncology Group PS > 1, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression (no change)</p> |
| <p>There is insufficient evidence to recommend bevacizumab in combination with pemetrexed plus carboplatin for patients who do not have contraindications to bevacizumab</p> | No change | |

| | | | |
|---|--|------------------|---|
| <p>For patients with negative (< 1% or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, non-SCC, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab</p> <p>2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>2.4. (For patients who have the above characteristics) AND have contraindications to declines immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>2.5. (For patients with above characteristics) AND have contraindications to declines immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer nonplatinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, PS 0-1, AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum ± pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab Evidence quality: Low; Strength of Recommendation: Weak</p> <p>2.7. In addition to 2020 options, for patients with negative (0%) and low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak</p> | <p>For patients with negative (< 1% or unknown) and low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression, non-SCC, PS 0-1, AND are eligible for chemotherapy and pembrolizumab</p> <p>2.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>2.2. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/paclitaxel/bevacizumab in the absence of contraindications to bevacizumab. Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>2.3. Clinicians may offer atezolizumab/carboplatin/nab-paclitaxel Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>2.4. (For patients who have the above characteristics) AND have contraindications to declines immunotherapy, clinicians should offer standard chemotherapy with platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>2.5. (For patients with above characteristics) AND have contraindications to declines immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer nonplatinum-based two-drug therapy as outlined in the 2015 update Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>2.6. For patients with low positive PD-L1 expression (TPS 1%-49%), non-SCC, PS 0-1, AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum ± pembrolizumab, clinicians may offer single-agent pembrolizumab Evidence quality: Low; Strength of Recommendation: Weak</p> | <p>No change</p> | <p>Recommendation A2.b. In the context of shared decision making, combination therapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients in this population with PS of 2 (chemotherapy [Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: weak]; palliative care [Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong])</p> |
|---|--|------------------|---|

| | | |
|---|--|--|
| <p>For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%) SCC, and PS 0-1, in the absence of contraindications to ICI therapy:</p> <p>3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>3.3. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of ICIs with chemotherapy in the first-line setting</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> | <p>For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%) SCC, and PS 0-1, in the absence of contraindications to ICI therapy:</p> <p>3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>3.3. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent atezolizumab</p> <p>Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>3.4. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer single-agent cemiplimab</p> <p>Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong</p> <p>3.5. In addition to 2020 options, for patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%), SCC, and PS 0-1, clinicians may offer nivolumab and ipilimumab alone or nivolumab and ipilimumab plus two cycles of platinum-based chemotherapy</p> <p>Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>3.6. (previously 3.3) There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of ICIs with chemotherapy in the first-line setting</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> | <p>For patients with negative (TPS 0%, < 1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and SCC, in the absence of contraindications to ICI therapies:</p> <p>4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>4.2. (For patients who have the above characteristics)— AND with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>4.3. For patients with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/pembrolizumab AND have contraindications to doublet-chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies.</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> |
| <p>For patients with high PD-L1 expression (TPS \geq 50%) SCC, and PS 0-1, in the absence of contraindications to ICI therapy:</p> <p>3.1. Clinicians should offer single-agent pembrolizumab</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>3.2. Clinicians may offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Moderate</p> <p>3.3. There are insufficient data to recommend any other checkpoint inhibitors or to recommend combination checkpoint inhibitors or any other combinations of ICIs with chemotherapy in the first-line setting</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> | <p>For patients with negative (TPS 0%, < 1%, or unknown) and/or low positive (TPS 1%-49%) PD-L1 expression and SCC, in the absence of contraindications to ICI therapies:</p> <p>4.1. Clinicians should offer pembrolizumab/carboplatin/paclitaxel or nab-paclitaxel</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Strong</p> <p>4.2. (For patients who have the above characteristics)— AND with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based therapy, clinicians should offer standard chemotherapy with non-platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>Evidence quality: High; Strength of recommendation: Strong</p> <p>4.3. For patients with contraindications to immunotherapy AND not deemed candidates for platinum-based two drug combinations as outlined in the 2015 update</p> <p>Evidence quality: Intermediate; Strength of recommendation: Weak</p> <p>4.4. Patients with low positive PD-L1 (TPS 1%-49%) AND who are ineligible for or decline combination of doublet platinum/pembrolizumab AND have contraindications to doublet-chemotherapy, clinicians may offer single-agent pembrolizumab, in the absence of contraindications to immune checkpoint therapies.</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> | <p>Recommendation A3.a. In the context of shared decision making, combination chemotherapy, single-agent therapy, or palliative therapy alone may be used for patients with the characteristics described in Clinical Question A3a. (Chemotherapy: type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: weak. Palliative care: type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: strong)</p> |
| | | <p>No change</p> |

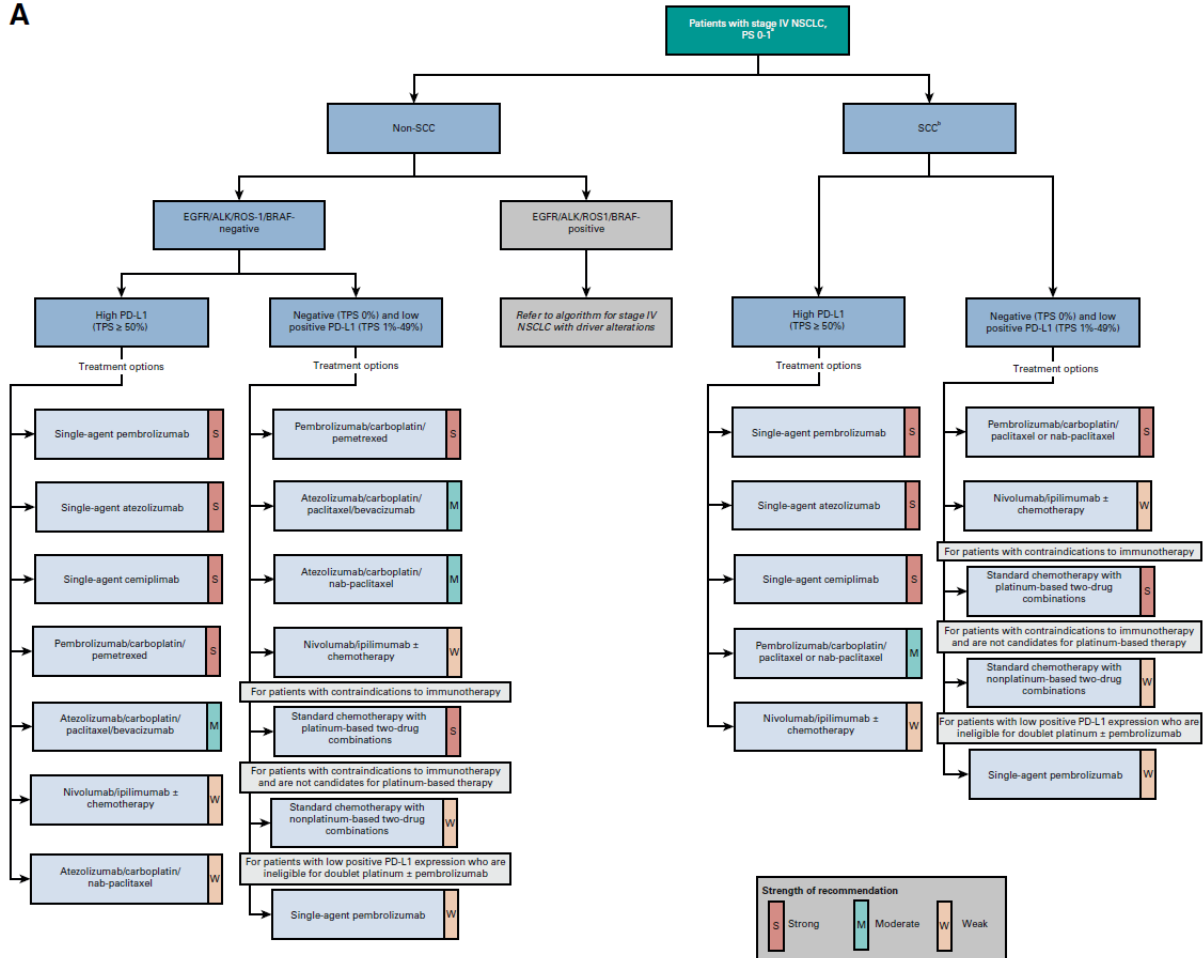
| | |
|---|---|
| <p>No changes (therefore, carried over from 2017)</p> <p>Recommendation B1. Squamous and nonsquamous and negative/unknown EGFR mutation, ALK or ROS1 gene rearrangement.</p> <p>i. For patients who received first-line chemotherapy and have not received prior immune checkpoint inhibitor therapy, clinicians should use single-agent nivolumab, pembrolizumab, or atezolizumab in patients with positive tumor PD-L1 expression (TPS \geq 1%, 22C3 assay), in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>ii. For patients with negative or unknown tumor PD-L1 expression (TPS < 1%) who received first-line chemotherapy, clinicians should use single-agent nivolumab or atezolizumab in the absence of contraindications to immune checkpoint therapy (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> <p>iii. There are insufficient data to recommend combination checkpoint inhibitors or immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in the second-line setting</p> <p>iv. For patients who received an immune checkpoint inhibitor as first-line therapy, clinicians should offer standard platinum-based chemotherapy as outlined in the 2015 update (type: evidence based, benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong), or non-platinum-based two-drug therapy if platinum contraindicated as outlined in the 2015 update (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>v. For patients with contraindications to immune checkpoint inhibitor therapy after first-line chemotherapy, docetaxel is recommended as second-line therapy (type: evidence-based, benefits outweigh harms; evidence quality: intermediate; strength of recommendation: moderate)</p> <p>Nonsquamous only</p> <p>vi. Patients with non-SCC who have not previously received pemtreated-based first-line or maintenance therapy should be offered pemtreated second-line (type: evidence based; benefits outweigh harms; evidence quality: high; strength of recommendation: strong)</p> | <p>5.1. In addition to previously recommended regimens, for patients with non-SCC who received an ICI and chemotherapy as first-line therapy, clinicians may offer paclitaxel plus bevacizumab in the second-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> |
| <p>The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination on the basis of age alone. This recommendation has not changed. As stated in Recommendation A8, age alone is not a contraindication to chemotherapy for NSCLC</p> <p>Recommendation C1. For the majority of patients who received chemotherapy with or without bevacizumab and immune checkpoint therapy, clinicians should offer the options of single-agent pemtreated or docetaxel in the third-line setting (type: informal consensus; benefits outweigh harms; evidence quality: low; strength of recommendation: strong)</p> <p>Recommendation D1. Data are not sufficient to make a recommendation for or against using cytotoxic drugs as fourth-line therapy; patients should consider experimental treatment, clinical trials, and continued best supportive (palliative) care</p> | <p>No changes</p> <p>6.1. For the majority of patients with non-SCC, who received chemotherapy with or without bevacizumab and ICI therapy (in either sequence), clinicians should offer the options of single-agent pemtreated or docetaxel or paclitaxel plus bevacizumab in the third-line setting</p> <p>Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Weak</p> <p>No change</p> |

NOTE. Recommendations from 2017 and earlier that were not updated in 2020 are not included in this table.

Abbreviations: ICI, immune checkpoint inhibitor; non-SCC, nonsquamous cell carcinoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD-L1, programmed death ligand-1; PS, performance status; SCC, squamous cell carcinoma; TPS, tumor proportion score.



A



Passiglia F et al., 2020 [30].

Italian Association of Medical Oncology (AIOM)

Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: The 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guideline for the management of lung tumors.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (PubMed), Embase-databases and Cochrane-Library, up to September 2019.
- Update von Facchinetti F et al., 2019 [11].

LoE/GoR

- GRADE

The global quality of evidence was defined as follow:

- High (high grade of confidence in the study results): high probability that the estimated effect is similar to the true effect.
- Moderate (moderate grade of confidence in the study results): moderate probability that the estimated effect is similar to the true effect, but limited possibility that it is substantially different.
- Low (low grade of confidence in the study results): limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with high possibility that it is substantially different
- Very low (very low grade of confidence in the study results): very limited probability that the estimated effect is similar to the true effect, with very high possibility that it is substantially different.

Strength of recommendation The strength of clinical recommendations is graduated on four levels according to their clinical relevance, considering the benefit/risk outcomes ratio, the quality of evidence and other additional variables (equity, acceptability, feasibility, and patients' preference):

- Strong for: The intervention should be considered as the treatment of choice (benefits are higher than risks)
- Conditional for: The intervention may be considered as treatment of choice (not sure that benefits are higher than risks)
- Conditional against: The intervention should not be considered as treatment of choice, except for selected cases after discussion with the patient (not sure that benefits are higher than risks)

Recommendations

Table 1
Clinical Recommendations for the Treatment of oncogene-addicted advanced NSCLC.

| Global quality of evidence GRADE | Clinical recommendation | Strength of recommendation |
|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Low | For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with osimertinib should be considered as treatment of choice, compared to first-generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib). | Strong for |
| Very low | For patients with metastatic NSCLC harboring "classic" (exon 19 deletions, L858R) <i>EGFR</i> mutations, first-line therapy with an <i>EGFR</i> inhibitor (gefitinib, erlotinib, afatinib) should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy. | Strong for |
| Very low | For patients with metastatic NSCLC harboring <i>EGFR</i> mutations, who experienced radiological progression to first/second generation <i>EGFR</i> inhibitors (gefitinib, erlotinib or afatinib), and had T790M mutation (detected through liquid or tumor biopsy), osimertinib should be considered as treatment of choice (compared to chemotherapy). | Strong for |
| Moderate | For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with alectinib should be considered as treatment of choice compared to crizotinib. | Strong for |
| Moderate | For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib or ceritinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy. | Strong for |
| Low | For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ALK</i> rearrangements, who experienced radiological progression to crizotinib, second-line therapy with ceritinib or alectinib should be considered as treatment of choice, compared to chemotherapy. | Strong for |
| Very low | For patients with metastatic NSCLC harboring <i>ROS1</i> rearrangements, first-line therapy with crizotinib should be considered as treatment of choice. | Strong for |

Table 2
Clinical Recommendations for the Treatment of non oncogene-addicted advanced NSCLC.

| Global quality of evidence GRADE | Clinical recommendation | Strength of recommendation |
|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Moderate | For patients with <i>EGFR/ALK</i> wild-type, advanced NSCLC and PD-L1 TPS \geq 50 %, first-line therapy with Pembrolizumab should be considered as treatment of choice | Strong for |
| Low | For patients with advanced, non-squamous NSCLC who completed 4–6 cycles of first-line chemotherapy with platinum-pemetrexed and experienced partial response or stable disease, maintenance therapy with single agent pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities could be considered as a treatment option. | Conditional for |

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 17.11.2022

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | [mh "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"] |
| 2 | [mh ^"Lung Neoplasms"] |
| 3 | #1 OR #2} |
| 4 | (((((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*):ti,ab,kw |
| 5 | (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw |
| 6 | #4 AND #5 |
| 7 | nsclc*:ti,ab,kw |
| 8 | #2 OR #6 OR #7 |
| 9 | #8 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present |

Systematic Reviews in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[majr] |
| 2 | (((((non[tiab]) AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab] |
| 3 | ((((((((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab]) OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab]) OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab] |
| 4 | #1 OR (#2 AND #3) |
| 5 | (#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of |

| # | Suchfrage |
|---|---|
| | care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 6 | ((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |
| 7 | (#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in PubMed am 17.11.2022

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[mh] |
| 2 | Lung Neoplasms/therapy/drug therapy |
| 3 | Medical Oncology/methods/standards |
| 4 | (((((non[tiab] AND small[tiab]) OR nonsmall[tiab]) AND cell[tiab]) AND lung[tiab] |
| 5 | ((((((((((tumor[tiab] OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab]) OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]) OR lesion*[tiab]) OR malignan*[tiab] |
| 6 | lung[ti] AND #5 |
| 7 | (#4 AND #5) OR #6 |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 10 | ((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Abdelazeem B, Abbas KS, Labieb F, Arida AK, El-Shahat NA, Shehata J, et al.** The role of immunotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(10):1127-1140.
2. **Cao R, Ma JT, Zhang SL, Sun L, Liu Y, Zhang XY, et al.** Rational application of the first-line chemotherapy and immune checkpoint inhibitors in advanced nonsmall cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(11):5033-5046.
3. **Chai Y, Wu X, Bai H, Duan J.** Combined immunotherapy with chemotherapy versus bevacizumab with chemotherapy in first-line treatment of driver-gene-negative non-squamous non-small cell lung cancer: an updated systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11(6).
4. **Chai Y, Wu X, Zou Y, Zhang X, Bai H, Dong M, et al.** Immunotherapy combined with chemotherapy versus chemotherapy alone as the first-line treatment of PD-L1-negative and driver-gene-negative advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(22):3124-3132.
5. **Chen J, Liu X, Zhang J, Huang Z, Zeng W, Hu J, et al.** Frontline anti-PD-1/PD-L1 versus bevacizumab in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Future Oncol* 2022;18(13):1651-1664.
6. **Dafni U, Tsourti Z, Vervita K, Peters S.** Immune checkpoint inhibitors, alone or in combination with chemotherapy, as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer. a systematic review and network meta-analysis. *Lung Cancer* 2019;134:127-140.
7. **Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al.** Management of stage III non-small-cell lung cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(12):1356-1384.
8. **Di Federico A, De Giglio A, Nuvola G, Deiana C, Conci N, Gelsomino F, et al.** PD-(L)1 inhibitors as single-agent or in combination with chemotherapy for advanced, PD-L1-high non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Future Oncol* 2021;17(32):4415-4424.
9. **Di Federico A, De Giglio A, Parisi C, Gelsomino F, Boni L, Ardizzoni A.** Programmed cell death protein-1 inhibitors versus programmed death-ligand 1 inhibitors in addition to chemotherapy for the first-line treatment of advanced NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *JTO Clin Res Rep* 2021;2(9):100214.

10. **Ding K, Yi M, Liang H, Li Z, Zhang Y.** Efficacy comparison of immune treating strategies for NSCLC patients with negative PD-L1 expression. *Expert Rev Clin Immunol* 2022;18(7):759-771.
11. **Facchinetti F, Pilotto S, Metro G, Baldini E, Bertolaccini L, Cappuzzo F, et al.** Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: 2018 guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Tumori* 2019;105(5_suppl):3-14.
12. **Ferrara R, Imbimbo M, Malouf R, Paget-Bailly S, Calais F, Marchal C, et al.** Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(4):Cd013257. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013257.pub3>.
13. **Freemantle N, Xu Y, Wilson FR, Guyot P, Chen CI, Keeping S, et al.** Network meta-analysis of immune-oncology monotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in patients with PD-L1 expression ≥ 50 . *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221105024.
14. **Fukuda N, Horita N, Namkoong H, Kaneko A, Somekawa K, Tagami Y, et al.** Best regimens for treating chemo-naïve incurable squamous non-small cell lung cancer with a programmed death-ligand 1 tumor proportion score of 1%-49%: a network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(1):84-94.
15. **García-González J, Ruiz-Bañobre J, Afonso-Afonso FJ, Amenedo-Gancedo M, Areses-Manrique MDC, Campos-Balea B, et al.** PD-(L)1 inhibitors in combination with chemotherapy as first-line treatment for non-small-cell lung cancer: a pairwise meta-analysis. *J Clin Med* 2020;9(7).
16. **Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S, Jr., Brahmer J, Ellis PM, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-1632.
17. **He M, Zheng T, Zhang X, Peng Y, Jiang X, Huang Y, et al.** First-line treatment options for advanced non-small cell lung cancer patients with PD-L1 $\geq 50\%$: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother* 2022;71(6):1345-1355.
18. **Herbst R, Jassem J, Abogunrin S, James D, McCool R, Belleli R, et al.** A Network meta-analysis of cancer immunotherapies versus chemotherapy for first-line treatment of patients with non-small cell lung cancer and high programmed death-ligand 1 expression. *Front Oncol* 2021;11:676732.
19. **Jiang M, Liu C, Ding D, Tian H, Yu C.** Comparative efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 for the treatment of non-small cell lung cancer: a network meta-analysis of 13 randomized controlled studies. *Front Oncol* 2022;12:827050.

20. **Jiang P, Geng L, Mao Z, Wang Q, Wang W, Jiao M, et al.** First-line chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors or bevacizumab in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer without EGFR mutations or ALK fusions. Immunotherapy 2022:[Online ahead of print].
21. **Kim R, Keam B, Hahn S, Ock CY, Kim M, Kim TM, et al.** First-line Pembrolizumab versus Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small-cell Lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. Clin Lung Cancer 2019;20(5):331-338 e334.
22. **Landre T, Des Guetz G, Chouahnia K, Taleb C, Vergnenègre A, Chouaïd C.** First-line PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy vs chemotherapy alone for negative or < 1% PD-L1-expressing metastatic non-small-cell lung cancers. J Cancer Res Clin Oncol 2020;146(2):441-448.
23. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OL_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
24. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms; S3-Leitlinie, Leitlinienreport 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 020-007OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 18.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-007OLm_S3_Praevention-Diagnostik-Therapie-Nachsorge-Lungenkarzinom_2022-11.pdf.
25. **Li L, Xu F, Chen Y, Ren X, Liu Y, Chen Y, et al.** Indirect comparison between immunotherapy alone and immunotherapy plus chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. BMJ Open 2020;10(11):e034010.
26. **Liang J, Li M, Sui Q, Hu Z, Bian Y, Huang Y, et al.** Compare the efficacy and safety of programmed cell death-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) inhibitors for advanced non-small cell lung cancer: a Bayesian analysis. Transl Lung Cancer Res 2020;9(4):1302-1323.
27. **Liu J, Li C, Seery S, Yu J, Meng X.** Identifying optimal first-line interventions for advanced non-small cell lung carcinoma according to PD-L1 expression: a systematic review and network meta-analysis. Oncoimmunology 2020;9(1):1746112.
28. **Majem M, Cobo M, Isla D, Marquez-Medina D, Rodriguez-Abreu D, Casal-Rubio J, et al.** PD-(L)1 inhibitors as monotherapy for the first-line treatment of non-small-cell

- lung cancer patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(7).
29. **National Institute for Health Care and Excellence (NICE).** Lung cancer: diagnosis and management [online]. 14.03.2023. London (GBR): NICE; 2019. [Zugriff: 14.03.2023]. (NICE guideline; Band 122). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141655525573>.
 30. **Passiglia F, Pilotto S, Facchinetti F, Bertolaccini L, Del Re M, Ferrara R, et al.** Treatment of advanced non-small-cell lung cancer: the 2019 AIOM (Italian Association of Medical Oncology) clinical practice guidelines. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;146:102858.
 31. **Peng TR, Wu TW.** Efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thorac Cancer* 2019;10(5):1176-1181.
 32. **Petrelli F, Ferrara R, Signorelli D, Ghidini A, Proto C, Roudi R, et al.** Immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in first-line NSCLC: a meta-analysis. *Immunotherapy* 2021;13(7):621-631.
 33. **Sheng L, Gao J, Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, et al.** Selection of optimal first-line immuno-related therapy based on specific pathological characteristics for patients with advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1-18.
 34. **Shi Y, Chen W, Li C, Zhang Y, Bo M, Qi S, et al.** Efficacy and safety of first-line treatments with immune checkpoint inhibitors plus chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer: a meta-analysis and indirect comparison. *Ann Palliat Med* 2021;10(3):2766-2775.
 35. **Siciliano MA, Caridà G, Ciliberto D, d'Apolito M, Pelaia C, Caracciolo D, et al.** Efficacy and safety of first-line checkpoint inhibitors-based treatments for non-oncogene-addicted non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2022;7(3):100465.
 36. **Singh N, Temin S, Baker S, Jr., Blanchard E, Brahmer JR, Celano P, et al.** Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3323-3343.
 37. **Vasconcellos VF, Marta GN, da Silva EMK, Gois AFT, de Castria TB, Riera R.** Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(1):Cd009256. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009256.pub3>.
 38. **Wagner G, Stollenwerk HK, Klerings I, Pecherstorfer M, Gartlehner G, Singer J.** Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced non-

- small cell lung cancer (NSCLC): a systematic literature review. *Oncoimmunology* 2020;9(1):1774314.
39. **Wang DD, Shaver LG, Shi FY, Wei JJ, Qin TZ, Wang SZ, et al.** Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 immunotherapies for non-small cell lung cancer: a network meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2866-2884.
 40. **Wang L, Yang Y, Yu J, Zhang S, Li X, Wu X, et al.** Efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 in combination with chemotherapy or not as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Thorac Cancer* 2022;13(3):322-337.
 41. **Wang Y, Han H, Zhang F, Lv T, Zhan P, Ye M, et al.** Immune checkpoint inhibitors alone vs immune checkpoint inhibitors-combined chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression: a network meta-analysis. *Br J Cancer* 2022;127(5):948-956.
 42. **Wankhede D, Hofman P, Grover S.** PD-1/PD-L1 inhibitors in treatment-naïve, advanced non-small cell lung cancer patients with < 1% PD-L1 expression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2022.
 43. **Xu Q, Zhang X, Huang M, Dai X, Gao J, Li S, et al.** Comparison of efficacy and safety of single and double immune checkpoint inhibitor-based first-line treatments for advanced driver-gene wild-type non-small cell lung cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2021;12:731546.
 44. **Yang Y, Luo H, Zheng XL, Ge H.** The optimal immune checkpoint inhibitors combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 2021;23(6):1117-1127.
 45. **Yi K, Zhu Q, Kuang YK, Jiang SC, Hu H.** The relative and absolute benefit of programmed death receptor-1 vs programmed death ligand 1 therapy in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2020;87:106852.
 46. **Zhai J, Lu J, Zhang Z, Wang Y, Li X, Zhang S, et al.** First-line PD-1/PD-L1 inhibitors plus chemotherapy versus bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Med* 2022;11(10):2043-2055.
 47. **Zhang X, Xu Q, Yu X, Huang M, Li S, Sheng L, et al.** What is long-term survival and which first-line immunotherapy brings long-term survival for advanced wild-type non-small cell lung cancer: a network meta-analysis based on integrated analysis. *Front Immunol* 2022;13:764643.
 48. **Zhou Y, He M, Li R, Peng Y, Li F, Li S, et al.** The safety and effectiveness of Bevacizumab in the treatment of nonsquamous non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2021;2021:5537899.

49. **Zhou Y, Lin Z, Zhang X, Chen C, Zhao H, Hong S, et al.** First-line treatment for patients with advanced non-small cell lung carcinoma and high PD-L1 expression: pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):120.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>