



DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

22. August 2023

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Cemiplimab
(nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, PD-L1 positiv,
in Kombination mit Chemotherapie)**

veröffentlicht am 1. August 2023

Vorgangsnummer 2023-05-01-D-935

IQWiG Bericht Nr. 1605

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab (Libtayo®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Literatur

1. Zusammenfassung

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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subgruppen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
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	-

Unsere Anmerkungen sind:

- 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

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.

2. Einleitung

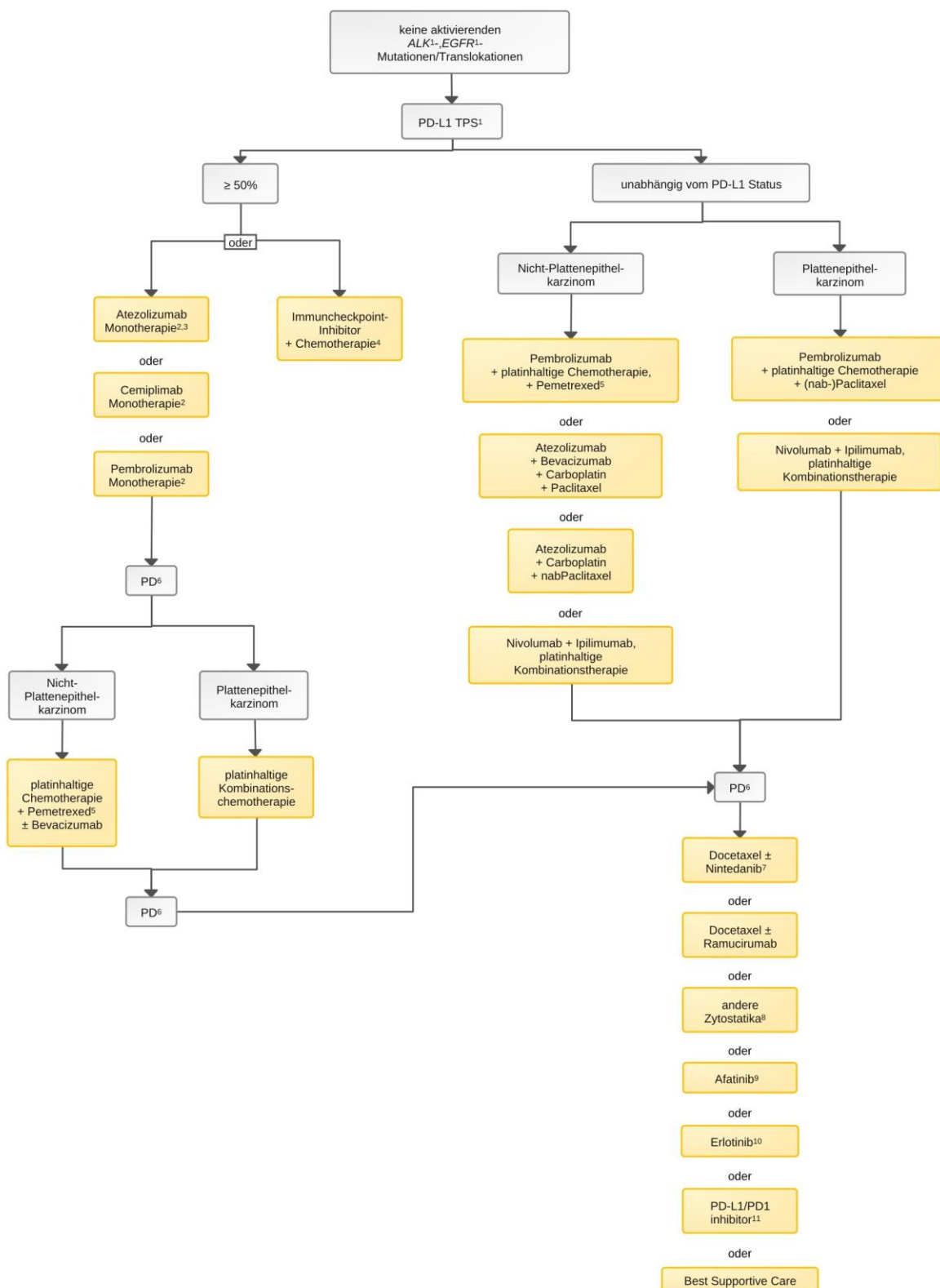
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50% der Pat. mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom werden im fortgeschrittenen Stadium III oder im Stadium IV diagnostiziert. Bei der Mehrzahl dieser Pat. ist der Therapieanspruch nicht kurativ [1, 2]. Ausnahme sind Pat. 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.

3. Stand des Wissens

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.

Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Pat. ohne aktivierende ALK¹-, ROS1¹-, EGFR¹-Aberrationen [2]

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



Legende:

- ¹ PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Proportion Score (TPS);
- ² wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;
- ³ alternativ IC₅₀ > 10%;
- ⁴ aus einem Anti-PD1-/PD-L1-Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie;
- ⁵ TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed;
- ⁶ PD - progrediente Erkrankung;
- ⁷ Nintedanib nur bei Adenokarzinom;
- ⁸ Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;
- ⁹ Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;
- ¹¹ PD-1-/PD-L1-Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1-Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS ≥ 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Pat., die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

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 $\geq 50\%$) zugelassen. Ergebnisse der Zulassungsstudie zur Kombination von Cemiplimab mit platinhaltiger Chemotherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Cemiplimab und platinbasierter Chemotherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Erstautor / Jahr	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜL ⁵ (HR ⁴)
EM-POWER-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-plattenepithelial, TPS $\geq 50\%$	platinhaltige Chemotherapie	platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab	69			0,34
	nicht-plattenepithelial, TPS $\geq 1-49\%$	platinhaltige Chemotherapie	platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab	75			0,53
	plattenepithelial, TPS $\geq 50\%$	platinhaltige Chemotherapie	platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab	56			0,71
	plattenepithelial, TPS $\geq 1-49\%$	platinhaltige Chemotherapie	platinhaltige Chemotherapie + Cemiplimab	72			0,48

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;

Cemiplimab wurde in dieser Indikation von der FDA im November 2022, von der EMA im März 2023 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

4. 2. Studien

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.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.

Die Daten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

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, 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.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Es 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.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

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].

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Cemiplimab-Arm als im Kontrollarm (43,6 vs. 31,4%) auf. Eine übersichtliche Zusammenstellung findet sich in der Primärpublikation, siehe Abbildung 2 [3].

Abbildung 2: Schwere unerwünschte Ereignisse [4]

Table 3 | TEAEs regardless of attribution

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

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.

Immunvermittelte, unerwünschte Ereignisse wurden bei 18,9% der Pat. registriert. Das Spektrum entsprach den bisherigen Erfahrungen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 5,1% im Cemiplimab-Arm höher als im Kontrollarm mit 2,6%.

4. 4. Bericht des IQWiG

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.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Cemiplimab wird in dieser Indikation in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie eingesetzt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Cemiplimab ist ein PD-1-Inhibitor. Außer beim NSCLC hat es eine Zulassung beim Basalzellkarzinom, beim Plattenepithelkarzinom und beim Zervixkarzinom.

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.

Die offenen Fragen in dieser Therapiesituation sind jetzt:

- Was ist die beste Immuntherapie?

- Was ist die beste Kombinationschemotherapie?
- Was ist die optimale Therapiedauer?

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.

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 Kombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist nicht belegt.

7. Literatur

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)