

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

## Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

22. November 2021

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V  
  
Cemiplimab  
(neues Anwendungsgebiet, NSCLC, hohe PD-L1 Expression)**

veröffentlicht am 1. November 2021

Vorgangsnummer 2021-08-01-D-705

IQWiG Bericht Nr. 1229

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. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand  
PD Dr. med. Ingo Tamm

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab ist ein weiteres Verfahren zur Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC). Cemiplimab ist als Monotherapie zugelassen zur Erstlinientherapie von Patient\*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  auf den Tumorzellen und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweisen. Indiziert ist Cemiplimab sowohl für Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder für Patient\*innen mit metastasiertem NSCLC. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
PD-L1 TPS $\geq 50\%$	Pembrolizumab Monotherapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:
  - Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI); vom G-BA wurde hier Pembrolizumab als zuerst zugelassenes Arzneimittel in dieser Indikation als ZVT festgelegt.
  - Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie; Dieser Komparator fehlt in der festgelegten ZVT.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist EMPOWER-Lung 1 (R2810- ONC-1624), eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.
- Cemiplimab führte gegenüber einer platinhaltigen Chemotherapie zur Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die Crossover-Rate aus dem Chemotherapie- in den Cemiplimab-Arm war sehr hoch. Eine differenzierte Darstellung der Folgetherapien und des möglichen Einflusses auf die Studienendpunkte fehlt im Dossier.
- Cemiplimab führte zur Reduktion der Rate schwerer Nebenwirkungen. Die Mehrzahl der Unterschiede bei den Parametern von PRO mit Bezug zur Morbidität und zur Lebensqualität sind auf die Reduktion der Nebenwirkungen zurückzuführen.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cemiplimab gegenüber platinhaltiger Chemotherapie den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Mit Cemiplimab steht jetzt ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie von NSCLC-Patient\*innen mit hoher PD-L1 Expression zur Verfügung. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor. Wichtig ist die Möglichkeit des zusätzlichen Einsatzes von Cemiplimab bei Patient\*innen im Stadium III (B,C) mit hoher PD-L1 Expression, die nicht mit einer definitiven Radiochemotherapie (multimodalen Therapie) behandelt werden können.

## 2. Einleitung

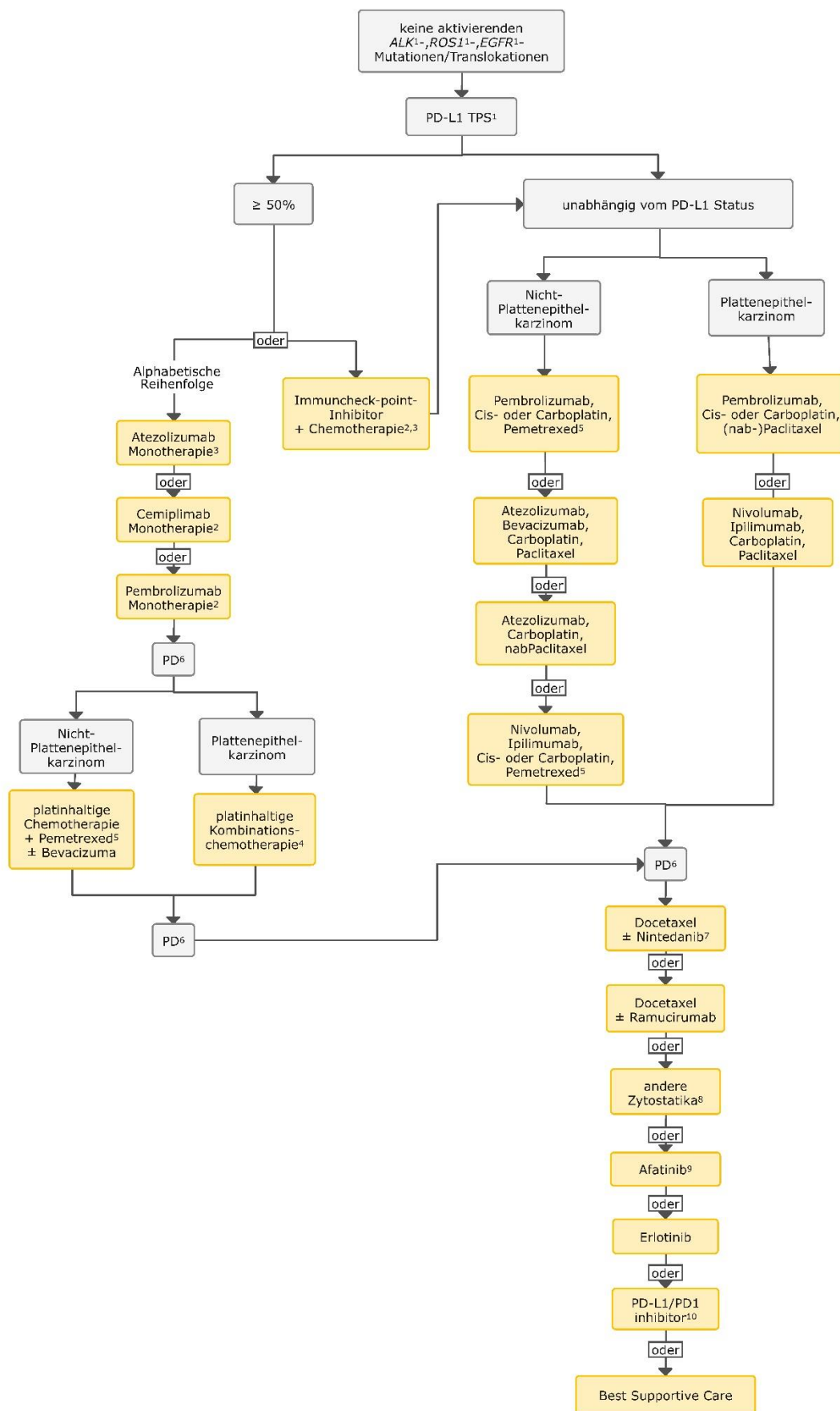
Das Lungenkarzinom ist weltweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Jährlich werden derzeit ungefähr 36.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und 21.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert [1]. Damit ist Lungenkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung des Mannes mit einem Anteil von rund 14% an allen bösartigen Tumorerkrankungen und die dritthäufigste Tumorerkrankung der Frau mit einem Anteil von etwa 9%. Bezogen auf die Krebssterblichkeit ist die Relevanz des Lungenkrebses noch höher. Mit etwa 16% aller Krebstodesfälle ist es bei Frauen die zweithäufigste, bei Männern sogar mit Abstand die häufigste Krebstodesursache. Etwa ein Viertel aller Krebstodesfälle ist auf Lungenkrebs zurückzuführen.

## 3. Stand des Wissens

Bei Patient\*innen mit metastasiertem, nichtkleinzelligem Lungenkarzinom ist das Therapieziel mit wenigen Ausnahmen nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Bei Patient\*innen mit multiplen Metastasen ist das Therapieziel nicht kurativ. Die aktuellen Empfehlungen basieren auf prädiktiven histologischen, immunhistochemischen und genetischen Markern [2, 3]. Ein Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

***Abbildung 1: Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms bei Patient\*innen ohne Indikation für eine molekular stratifizierte Therapie [2]***



<sup>1</sup>PD-L1 TPS - Expression von PD-L1 auf Tumorzellen, quantifiziert nach dem Tumor Progression Score (TPS);

<sup>2</sup>wenn für Immuntherapie geeignet und keine relevanten Kontraindikationen bestehen; siehe auch die aktuell gültigen Zulassungsinformationen;

<sup>3</sup>alternativ IC $\geq$ 10%;

<sup>4</sup>aus einem Anti-PD1/-PD-L1 Antikörper und Chemotherapie, differenziert nach der Histologie; in der Schweiz ist bei Patient\*innen mit einem TPS  $\geq$ 50% nur Pembrolizumab Monotherapie zugelassen;

<sup>5</sup>Kombination von Carboplatin mit Paclitaxel oder nabPaclitaxel; TTF1 Negativität ist ein negativer Prädiktor für die Wirksamkeit von Pemetrexed

<sup>6</sup>CR – komplette Remission, PR – partielle Remission, SD – stabile Erkrankung, PD – progrediente Erkrankung;

<sup>7</sup>Nintedanib nur bei Adenokarzinom;

<sup>8</sup>Zytostatikum der 3. Generation: Gemcitabin, Pemetrexed, Vinorelbin; Pemetrexed nur bei Nicht-Plattenepithelkarzinom;

<sup>9</sup>Afatinib nur bei Plattenepithelkarzinom;

<sup>10</sup>PD-1/PD-L1 Inhibitor: Atezolizumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Nivolumab (unabhängig von PD-L1 Expression), Pembrolizumab (nur bei TPS  $\geq$ 1%); der Nachweis der Wirksamkeit ist nicht geführt bei Patient\*innen, die in der Erstlinientherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt sind;

Bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher PD-L1-Expression ist die Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor einer platinhaltigen Chemotherapie überlegen [2], siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit fortgeschrittenem NSCLC und hoher Expression von PD-L1**

Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
Reck, 2016, 2019 [4, 5]	NSCLC TPS $\geq$ 50%	platinhaltige Chemotherapie	Pembrolizumab	305	27,8 vs 44,8 <sup>6</sup>	6,0 vs 10,3 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	14,2 vs 30,0 0,63 p < 0,005
Herbst, 2020, [6], Dossier	NSCLC TC3 oder IC3	platinhaltige Chemotherapie	Atezolizumab	205	28,6 vs 38,3 <sup>6</sup>	5,0 vs 8,1 0,63 p = 0,0070	14,7 vs 20,2 0,76 p = 0,1338
Sezer, 2021 [7]	NSCLC TPS $\geq$ 50%	platinhaltige Chemotherapie	Cemiplimab	563	20,4 vs 39,2 <sup>6</sup>	5,7 vs 8,2 0,54 p < 0,0001	14,2 vs n.e. <sup>8</sup> 0,57 p = 0,0002

<sup>1</sup> N - Anzahl Patient\*innen; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie, Konfidenzintervalle in Klammern; <sup>8</sup> n.e. – nicht erreicht;

Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde die Monotherapie mit Cemiplimab von der FDA im Januar 2021 und für die EU im Juni 2021 zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Subgruppen

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nur teilweise den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Bei Patient\*innen mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC, hoher PD-L1 Expression der Tumorzellen und fehlender Indikation für eine molekular gezielte Therapie bestehen zwei Therapieoptionen:

- Immuntherapie: Monotherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)
- Immunchemotherapie: Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitoren mit einer platinhaltigen Chemotherapie.

## **4. 2. Studien**

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie EMPOWER-Lung 1 (R2810- ONC-1624), eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. In die Studie wurden 563 Patient\*innen der Stadien Stadium IIIB, IIIC oder IV mit einer PD-L1 Expression  $\geq 50\%$  aufgenommen. 43% der Patient\*innen hatten eine plattenepitheliale Histologie, 84% eine metastasierte Erkrankung. Crossover mit Einsatz von Cemiplimab bei Progress im Kontrollarm war erlaubt.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie nicht beteiligt.

Der Datenschnitt erfolgt am 1. März 2020.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

## **4. 3. Endpunkte**

### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit war koprimärer Endpunkt von EMPOWER-Lung 1. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde durch Cemiplimab gegenüber Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,57 verlängert, der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Cemiplimab-Arm zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht (HR 0,76).

Eine differenzierte Analyse der Folgetherapien und zum möglichen Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit fehlt im Dossier.

Aus den publizierten Daten ist erkennbar, dass 74% der Patient\*innen im Kontrollarm Cemiplimab bei Progress erhielten [7].

### **4. 3. 2. Morbidität**

#### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) / Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Es wurde im Cemiplimab-Arm gegenüber der Chemotherapie signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,54 und einem Median von 2,5 Monaten verlängert. Auch die Remissionsrate wurde durch Cemiplimab signifikant gesteigert.

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

Patient-Reported Outcome und Parameter der Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-LC13 erhoben. Die dabei dokumentierten Veränderungen zugunsten von Cemiplimab bei den Parametern Übelkeit / Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sind vermutlich vor allem auf das unterschiedliche Nebenwirkungsspektrum gegenüber der Chemotherapie im Kontrollarm zurückzuführen.

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Schwere Nebenwirkungen mit CTCAE Grad 3/4 traten mit insgesamt **37,2%** unter Cemiplimab seltener als unter platinhaltiger Chemotherapie mit **48,5%** auf. Nebenwirkungen mit Grad 3/4 unter Cemiplimab entsprechen der Substanzklasse.

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag mit **6,5%** unter Cemiplimab höher als mit **4,1%** unter platinhaltiger Chemotherapie.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG beschränkt sich weitgehend auf die Methodik des indirekten Vergleichs von Atezolizumab mit Pembrolizumab. Inhalte wie der Vergleich mit einer Immunchemotherapie werden nicht diskutiert.

#### 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cemiplimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [9, 10].

ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab NSCLC 4

#### 6. Ausmaß des Zusatznutzens

EMPOWER-Lung 1 ist jetzt die dritte, große, randomisierte Studie zum Vergleich einer Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie mit platinhaltiger Chemotherapie bei Patient\*innen mit einer hohen PD-L1-Expression. Im Kontext der Nutzenbewertung sind insbesondere diese Themen zu diskutieren:

##### Prädiktive Marker für die Immuntherapie

Die Studien zu Atezolizumab, Cemiplimab und Pembrolizumab haben jeweils etwas unterschiedliche Methoden zum Nachweis der hohen PD-L1-Expression gewählt. In EMPOWER-Lung 1 wurde PD-L1 IHC 22C3 pharmDx eingesetzt. Das ist konsistent, verlangt aber in Deutschland für die Pathologie den Einsatz dieses Testverfahrens vor dem Einsatz von Cemiplimab.

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mono-Therapie mit Cemiplimab ist Pembrolizumab. Dieser Immuncheckpoint-Inhibitor wurde bereits 2016 als Monotherapie zugelassen und ist eine passende ZVT. Allerdings trifft das nur auf Patient\*innen zu, bei denen mehr als 50% der Tumorzellen eine PD-L1-Expression aufweisen und die nicht für eine Immunchemotherapiekombination in Betracht kommen.

Die ausschließliche Festlegung von Pembrolizumab als ZVT seitens des G-BA könnte dem Verordner suggerieren, dass nur die Monotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patient\*innen mit hoher PD-L1-Expression angezeigt sei – diese Schlussfolgerung wäre falsch und entspricht nicht den aktuellen Leitlinien.

##### Endpunkte

Die Gesamtüberlebenszeit ist der relevante Endpunkt bei Patient\*innen mit NSCLC. In EMPOWER-Lung 1 ist der Unterschied zugunsten von Cemiplimab sehr deutlich. Sehr relevant ist die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit auch deshalb, weil ein Crossover (Switching) bei 74% der Patient\*innen vorgenommen wurde. Das bedeutet, dass auch der frühe Einsatz von Cemiplimab prognostisch relevant ist.

## Was unterscheidet Cemiplimab von anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren bei hoher PD-L1-Expression ?

Inzwischen haben wir mit Pembrolizumab, Atezolizumab und Cemiplimab drei Immuncheckpoint-Inhibitoren für die Monotherapie von Patient\*innen mit hoher PD-L1-Expression zur Verfügung. Die indirekten Vergleiche deuten eine ähnlich hohe Wirksamkeit an.

Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor.

Aufgrund des Patienteneinschlusses in die EMPOWER-Studie können für Cemiplimab auch Aussagen für Patienten im Stadium IIIB/C (mit PD-L1 > oder = 50%) gemacht werden, bei denen aufgrund von Komorbidität oder Tumorcharakteristika (Grösse !) keine definitive Radichemotherapie (multimodale Therapie) durchgeführt werden kann. Für diese Patienten bietet Cemiplimab eine wichtige, klinisch relevante Erweiterung des Therapiespektrums.

## 7. Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)
3. Griesinger F et al.: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status April 2021. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc>
4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, 020-007, 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007OL.html>
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 375:1823-1833, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1606774](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774)
6. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol 37:537-546, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.00149](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149)
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med 383:1328-1339, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa1917346](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346)
8. Sezer A, Kilickap S, Gümüs M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet 397:592-604, 2021. DOI:[10.1016/S0140-6736\(21\)00228-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00228-2)
9. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
10. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)



Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Wilfried Eberhardt (Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Tumorzentrum, Innere Klinik und Poliklinik, Essen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand