

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.08.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Populationen der Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 unterteilt der pU das Anwendungsgebiet weiter in die folgenden Teilgruppen:

- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, und
- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen

Für die 1. Teilgruppe berücksichtigt der pU eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Für die 2. Teilgruppe berücksichtigt der pU Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben***

Da der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert, legt er im Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Er identifiziert anhand seiner eigenen Studienliste sowie der Registersuche die Studie R2810-ONC-1540 zu Cemiplimab und über die bibliografische Literaturrecherche eine retrospektive Studie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Hillen 2018).

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden dargelegt.

### *Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens*

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die vom pU dargestellten Effektschätzungen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Die Ableitung eines Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich. Für weitere patientenrelevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Aus der Publikation zur Studie Hillen 2018 geht nicht hervor, dass diese Endpunkte erhoben wurden. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

### *Bildung der Teilpopulation in der Studie Hillen 2018 nicht nachvollziehbar*

Laut Angaben des pU in Modul 4 A standen dem pU die patientenindividuellen Daten der Studie Hillen 2018 zu Verfügung, anhand derer er die Teilpopulation zu Fragestellung 1 bildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt als Quelle jedoch nur die Publikation zur Studie Hillen 2018 vor, unter Berücksichtigung derer die Bildung der Teilpopulationen durch den pU allerdings nicht vollständig nachvollzogen werden kann.

### *Fotodokumentation*

Der pU präsentiert in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 und Modul 5 seines Dossiers Fotos von Patientinnen und Patienten aus der Studie R2810-ONC-1540, um seine Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen zu stützen. Eine vergleichende Fotodokumentation bzw. Auswertung zur Studie Hillen 2018 liegt nicht vor. Zudem geht aus Abgleich mit Modul 5 hervor, dass die vom pU vorgelegte Fotodokumentation ausschließlich auf Aufnahmen von Patientinnen und Patienten aus den Gruppen 1 und 2 der Studie R2810-ONC-1540 basiert, welche mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung von Cemiplimab behandelt wurden. Der pU gibt daher selber an, diese beiden Gruppen nicht bei der Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte zu berücksichtigen und die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der zulassungskonform behandelten Gruppe 3 durchzuführen. Für Letztere liegt keine Fotodokumentation bzw. entsprechende vergleichende Auswertung vor.

### *Mängel in der Recherche*

Es liegen Mängel in der bibliografischen Recherche des pU vor, die dazu führen, dass die Informationsbeschaffung des pU nicht geeignet ist, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Zudem ist unklar, warum er die Studie Jarkowski 2016 ausschließt.

### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist***

Der pU unterteilt die Patientenpopulation zu Fragestellung 2 in 2 Teilgruppen und berücksichtigt für eine dieser Teilgruppen abweichend von der Festlegung des G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige

Vergleichstherapie. Dieser Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU wird nicht gefolgt. Für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 wird entsprechend der Festlegung durch den G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor.

**Zusammenfassendes Ergebnis**

Der pU legt für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.