

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 21.07.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HhI) behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen ^b	BSC ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen. c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die 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; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Cemiplimab gegenüber BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Zur Intervention identifiziert er eine 1-armige Studie mit Cemiplimab (R2810-ONC-1620). Zur Vergleichstherapie hat der pU keine Studien identifizieren können.

Die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie R2810-ONC-1620 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Studie R2810-ONC-1620

Die Studie R2810-ONC-1620 ist eine noch laufende, 1-armige, offene und multizentrische Phase-II-Studie mit Cemiplimab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die bereits mit mindestens 1 HhI vorbehandelt waren und unter dieser Therapie eine Progression oder eine Unverträglichkeit gegenüber HhI aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 messbare Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm vorliegen. Für Patientinnen und Patienten mit laBCC war zudem definiert, dass diese zu Studieneinschluss einen inoperablen Tumor aufweisen mussten und für eine Strahlentherapie nicht geeignet sein durften. Es wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 132 Patientinnen und Patienten, davon 84 mit laBCC und 48 mit mBCC, bis zum Datenschnitt vom 17.02.2020 in die Studie eingeschlossen.

Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR), die durch ein zentrales Reviewkomitee separat für Patientinnen und Patienten mit laBCC bzw. mBCC ausgewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Ergebnisse

Insgesamt ist die Studie R2810-ONC-1620 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU zieht die Studie dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab heran, da sie aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz darstellt.

Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen von Cemiplimab basiert letztlich ausschließlich auf Ergebnissen zum Endpunkt ORR. Der pU bezieht sich hierbei auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Vismodegib, wonach der Endpunkt ORR in der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorerläsionen und Ulzerationen als patientenrelevant erachtet wurde, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorerläsionen relevant

zurückgehen. Die vom pU vorgelegten Analysen zur ORR sind jedoch nicht geeignet, die ORR als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden:

- Der pU legt in Modul 4 C seines Dossiers zur ORR keine Analysen in einer geeigneten Operationalisierung vor, sondern ausschließlich Auswertungen des Komposit-Ansprechens, welches sich aus dem klinischen Ansprechen (Digitalfotografie, ggf. auch mit Bestätigung durch Biopsie) und dem radiologischen Ansprechen zusammensetzt (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie). Durch die Anwendung von radiologischen Messverfahren gehen somit auch nicht patientenrelevante Operationalisierungen in die ORR ein.
- Zum Ausmaß der Läsionen, zum Ulzerationsgrad einzelner Läsionen zu Therapiebeginn und deren Entwicklung im Therapieverlauf, sowie zur Anzahl und Lokalisation der Läsionen liegen in den Unterlagen des pU keine oder keine adäquat aufbereiteten Auswertungen vor.

Das Vorgehen des pU zur Ergebnisdarstellung ist nicht nachvollziehbar, da entsprechende Auswertungen bereits in den Nutzenbewertungen von Vismodegib gefordert und im Addendum zur 2. Bewertung von Vismodegib dargestellt wurden.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen, keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen ^b	BSC ^c	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen. c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die 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; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.