

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2023 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 mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

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 mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC ^{b, c}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er weist hierzu darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren

Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er erachtet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz der Monotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) positivem metastasiertem Zervixkarzinom) als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT für den direkten Vergleich von Cemiplimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm ausgewählten Vergleichstherapie die RCT EMPOWER-Cervical 1 zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 D des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht.

Die RCT EMPOWER-Cervical 1 wird nicht für die Nutzenbewertung von Cemiplimab herangezogen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der oben beschriebenen Fragestellung (siehe Tabelle 2) hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 D vorgelegten Daten zur Studie EMPOWER-Cervical 1 beauftragt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Auswertung findet sich weiter unten.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EMPOWER-Cervical 1

Die Studie EMPOWER-Cervical 1 ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin bei erwachsenen

Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Studie EMPOWER-Cervical 1 untersucht nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die vorliegende Fragestellung hat der G-BA unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Anwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie stellt keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EMPOWER-Cervical 1 nicht umgesetzt und die Studie kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab, 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als „Best supportive-care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SBG: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der Morbidität für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3), Übelkeit (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs])
- Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte von Cemiplimab im Vergleich zu einer Chemotherapie unter Verwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.