

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. November 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet,
Basalzellkarzinom, fortgeschritten oder metastasiert, nach Vortherapie)**

veröffentlicht am 1. November 2021

Vorgangsnummer 2021-08-01-D-706

IQWiG Bericht Nr. 1227

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. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Zusatznutzens
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 (Libtayo®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die systemische Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Cemiplimab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC, oder metastatic basal cell carcinoma, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Vismodegib

Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert, nach Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor	Best Supportive Care	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Standard der Therapie bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom der Haut nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor ist Best Supportive Care.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Cemiplimab ist eine einarmige Studie mit Einschluss von zwei Gruppen von Patient*innen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers:
 - lokal fortgeschritten n = 84 (ausgewertet im Dossier)
 - metastasiert n = 28 (ausgewertet im Dossier)
- Unter Cemiplimab erreichten 26,8% der Patient*innen eine Remission, die progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 13,1 Monaten, die Überlebensrate nach 2 Jahren bei 78%.
- Im intraindividuellen Vergleich der Lebensqualität zeigten sich Verbesserungen vor allem in der sozialen Funktion und bei der Schmerzsymptomatik.
- Die Nebenwirkungen waren substanzklassenspezifisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cemiplimab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Cemiplimab ist eine wertvolle Option für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor. Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Die Zahl der pro Jahr in Deutschland für die Cemiplimab-Therapie geeigneten Patient*innen ist klein und liegt im Bereich von seltenen Erkrankungen.

2. Einleitung

Das Basalzellkarzinom (andere Bezeichnung: Basaliom) ist der weltweit häufigste maligne Tumor des Menschen in Deutschland. Zusammen mit dem Plattenepithelkarzinom (andere Bezeichnung: Spinaliom) bildet er die Gruppe der sogenannten „nicht-melanotischen“ oder „weißen“ Hautkrebsformen. Das Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland ermittelten für das Jahr 2016 eine Zahl von etwa 170.000 Neuerkrankungen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71-72 Jahren.

Beim Basalzellkarzinom handelt es sich um eine lokal destruierende epitheliale Neoplasie mit basaloider Differenzierung, die aus Stammzellen im Bereich der Haarfollikel und interfollikulärer Epidermis entsteht [2]. Klinisch stellen sich hautfarbene oder rote bis rot-bräunliche Knötchen, Plaques (etwa bei sBZK) oder Ulzera dar – je nach Voranschreiten der Läsion und Lokalisation. Das klassische nBZK fällt durch eine Randbetonung der Läsionen in Form eines glänzenden perlschnurartigen Saums auf, der von Teleangiektasien durchzogen wird und zentral ulzerieren kann [3].

Das klinische Erscheinungsbild ist variabel, folgende Erscheinungsformen werden beobachtet: Noduläres BZK, superfizielles BZK, sklerodermiformes BZK, pigmentiertes BZK, ulzeriertes BZK (Ulcus rodens), destruierendes BZK (Ulcus terebrans, historischer Begriff). Die ulzero-nodulären Formen machen 60-80% der Tumoren aus [4].

3. Therapie - Stand des Wissens

Unter „lokal fortgeschrittenen“ Basalzellkarzinomen (lfBCC) versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen. Hierbei handelt es sich um Tumore, bei denen nach klinischer Diagnostik, erfolgter Primäroperation zur Diagnosesicherung oder ggf. erfolgloser Nachresektion und nach Einholung organ- bzw. fachspezifischer, insbesondere chirurgischer Expertise (interdisziplinäres Tumorboard) eine Komplettresektion (R0) nicht sicher erzielt werden kann, z.B. weil vital oder funktionell wichtige Strukturen betroffen sind.

Eine Metastasierung ist selten bei BZK und tritt in 0,0028 % bis 0,55 % der Fälle auf [5]. Wenn es zu einer Metastasierung kommt, ist diese jedoch mit einer hohen Mortalität verbunden mit 87 Monaten mittlerer Überlebenszeit bei isolierter lymphogener Metastasierung und 24 Monaten bei hämatogener Metastasierung [6]. Bevorzugt betroffen sind Muskulatur, Knochen, Lunge und Lymphknoten.

Mit Vismodegib und Sonidegib sind zwei Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom zugelassen, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Basis von Zulassung und Nutzenbewertung waren für Vismodegib zwei nicht-randomisierte Studien [7-9], bei Sonidegib eine randomisierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Dosierungen (200 vs 800 mg) [10, 11]. Die Remissionsrate liegen bei 60-65%, das progressionsfreie Überleben bei 12-22 Monaten. Wesentliches Behandlungsziel bei diesen Patienten ist eine Rückbildung der belastenden, oft entstellenden Krankheitssymptome. Nebenwirkungen sind unter Hedgehog-Inhibitoren häufig.

Die Zahl der pro Jahr in Deutschland für die Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren geschätzten Patientenzahlen wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf 150 – 350 geschätzt.

Wenn also bereits eine systemische Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor eingeleitet worden war, impliziert dies, dass alle lokalen Therapiemaßnahmen (OP, Strahlentherapie) sowie die Systemtherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor ausgeschöpft worden sind und weiterer Therapiebedarf besteht.

Cemiplimab ist ein PD-1-Antikörper und ein weiteres Arzneimittel aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Cemiplimab ist ebenfalls zugelassen beim Plattenepithelkarzinom der Haut sowie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.

Ergebnisse der Zulassungsstudie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Cemiplimab beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom

Studie	Patienten	Neue Therapie	N ¹	RR ² (%)	PFÜ ³ (Monate)	ÜL ⁴
R2810-ONC-1620 [12]	lokal fortgeschritten	Cemiplimab	84	31	19	80 ⁶
R2810-ONC-1620, Dossier	lokal fortgeschritten oder metastasiert	Cemiplimab	112	26,8	13,1	78,2 ⁶

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – verstorbene Patienten, in %; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Überlebensrate nach 2 Jahren;

Auf der Basis dieser Daten wurde Cemiplimab von der FDA im Februar 2021 und für die EU im Juni 2021 für das Basalzellkarzinom zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1620 BOLT, eine internationale, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Patient*innen aufgenommen:

- lokal fortgeschritten n = 84
- metastasiert n = 48, ausgewertet im Dossier n = 28

Die Daten zum lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom wurden in einem Peer-Review-Journals publiziert [12].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die krebsspezifische Mortalität bei Patienten mit Basalzellkarzinom niedrig. Patienten sind vor allem durch die belastenden Folgen der Erkrankung beeinträchtigt. Da sich diese Basalzellkarzinome oft im Kopfbereich manifestieren, ist die soziale Stigmatisierung hoch.

Die Überlebensrate nach 2 Jahren lag zwischen 75 und 80%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt in der Zulassungsstudie mit Auswertung von 112 Patient*innen bei 13,1 Monaten, die Rate nach 24 Monaten bei 32%. Bei ausschließlicher Auswertung der Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei 19 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate (ORR) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie lag bei 62,1%. Die vom behandelnden Arzt (Investigator) erhobenen Remissionsraten lagen höher als die Ansprechraten im Central Review. Die Remissionsraten unter Sonidegib entsprechen denen unter Vismodegib.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen eingesetzt. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Vergleich Verbesserungen bei der sozialen Funktion und beim Symptom Schmerz.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 traten bei 44,7% auf. Am häufigsten war Fatigue. Häufigste, immunvermittelte Nebenwirkung war Hypothyreose.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen-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 [12, 13].

ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab: 3

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und beim Merkelzellkarzinom.

Jetzt wurde mit Cemiplimab der Immuncheckpoint-Inhibitor beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom zugelassen. Nach Vorbehandlung mit einem der Hedgehog-Inhibitoren Sonidegib oder Vismodegib gibt es keine etablierte Standardtherapie. Entsprechend ist eine Remissionsrate von etwa 30% ein Gewinn für die betroffenen, unter der Symptomatik oft stark leidenden Patient*innen.

Das Nebenwirkungsspektrum ist substanzklassen-spezifisch und entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Cemiplimab.

Leider liegen keine Daten randomisierter Vergleiche vor.

Cemiplimab ist eine wertvolle Option für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor. Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe. <http://www.gekid.de>
2. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. *Cell Stem Cell* 16:400-412, 2015.
3. Kossard S, Epstein EH, Cerio J et al. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A: *Skin Tumours: Pathology and Genetics*. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press 13-20, 2006.
4. AWMF S2k Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2018. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-021l_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2018-09_01.pdf
5. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353: 2262-2269, 2005.
6. McCusker M, Basset-Sequin N, Dummer R et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 50: 774-783, 2014.
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 366:2171-2179, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1113713](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713)
8. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ et al.: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 16:729-736, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70198-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70198-1)
9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al.: Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18:404-412, 2017. DOI: [10.1016/S1470-2045\(17\)30072-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30072-4)
10. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16:716-728, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70100-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70100-2)
11. Lear JT, Migden MR, Lewis KD et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32:372-381, 2018. DOI: [10.1111/jdv.14542](https://doi.org/10.1111/jdv.14542)
12. Stratigos A, Sekulic A, Peris K, et al.: Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:848-857, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1)
13. 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)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *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 Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

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