



Deutsche Gesellschaft für
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde,
Kopf- und Hals-Chirurgie e.V., Bonn

[DGHNO-Geschäftsstelle](#)

Friedrich-Wilhelm-Str. 2
53113 Berlin
Tel. 0228 923 922-0
Fax 0228 923 922-10
info@hno.org



[DKMKG-Geschäftsstelle](#)

Schoppastraße 4
65719 Hofheim
Tel. 06192 / 206303
Fax 06192 / 206304
info@dgmkg.de
www.dgmkg.de



[Hauptstadtbüro der DGHO](#)

Alexanderplatz 1
10178 Berlin
Tel. 030.27 87 60 89 0
Fax 030 27 87 60 89 18
info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

22. November 2019

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

Cemiplimab

veröffentlicht am 1. November 2019

Vorgangsnummer 2019-08-01-D-466

IQWiG Bericht Nr. 832

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. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die systemische Therapie von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (PEK). Cemiplimab gehört zur Substanzklasse der PD-1-Inhibitoren. Es ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanem PEK, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Der pharmazeutischer Unternehmer schlägt eine weitere Subgruppenbildung für Patienten nach vorheriger medikamentöser Therapie vor. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Cemiplimab beim kutanen Plattenepithelkarzinom

| Subgruppe | ZVT | pU | | | IQWiG | |
|--|---|---|-----------------------|--------------------|--------------|--------------------|
| | | weitere Subgruppen | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit |
| keine systemische Vortherapie | systemische, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes | | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - |
| nach vorheriger medikamentöser (systemischer) Therapie | Best Supportive Care | geeignet für medikamentöse Therapie | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - |
| | | nicht geeignet für medikamentöse Therapie | nicht belegt | - | | |

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Beim fortgeschrittenen oder metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf. Die Tumoren befinden sich zu einem Großteil in der Kopf-Hals-Region und führen im Rezidiv nach operativer/strahlentherapeutischer Vorbehandlung zu ausgeprägten Entstellungen wie auch funktionellen Problemen. Auch in der metastasierten Situation gibt es für diese Indikation keine zugelassenen Arzneimittel und keine systemische Standardtherapie.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie bei geeigneten Patienten ist eine systemische Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, bei nicht geeigneten Patienten Best Supportive Care.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1540, eine multinationale, nicht-randomisierte Studie. Aus dieser Studie wurde die Daten der Patientengruppe 3 mit der zugelassenen Dosierung von Cemiplimab ausgewertet.
- Unter Cemiplimab erreichten 40% der Patienten eine Remission, die Remissionen sind nachhaltig.
- Cemiplimab ist gut verträglich. Das Nebenwirkungsprofil entspricht den PD-1-Inhibitoren.

Mit Cemiplimab hat sich das Behandlungsportfolio für diese klinisch problematische Patientengruppe sinnvoll erweitert. Cemiplimab ist wirksam, der Therapieeffekt ist nachhaltig. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender Daten nicht möglich.

2. Einleitung

Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts sind im Jahr 2014 in Deutschland etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen erstmalig an einem kutanen Plattenepithelkarzinom erkrankt. Die Inzidenz stieg in den letzten 30 Jahren in Deutschland schätzungsweise um das 4-fache an [1]. Die Daten aus dem Hautkrebscreening in Schleswig-Holstein und die ersten Daten aus dem bundesweiten Hautkrebscreening deuten an, dass die Inzidenz der nichtmelanozytären Hauttumoren durch unvollständige Dokumentation in den Krebsregistern bisher unterschätzt wurde [1]. In den USA wird die Zahl der Erkrankungen auf 700.000/Jahr geschätzt, die Zahl der krankheitsbedingten Todesfälle auf 15.000 [2].

3. Stand des Wissens

Standard ist die chirurgische Exzision, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Exzisionsrand <2mm, Infiltration der Perineuralscheide) wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Weniger als 10% der Patienten entwickeln ein fortgeschrittenes Karzinom, entweder lokal fortgeschritten oder metastasiert. Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome können lokal destruierend wachsen. Sie können zu erheblicher Krankheitsbelastung für den Patienten führen, vor allem bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich, z. B. im Kopf-Hals-Bereich.

Das kutane Plattenepithelkarzinom hat ein relativ geringes Metastasierungsrisiko. Die Metastasierungsrate wird mit 4-5% angegeben [1, 3]. Die Datenlage ist aufgrund des Fehlens prospektiver Studien mit hohen Patientenzahlen etwas unsicher. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine vertikale Tumordicke >6 mm, ein horizontaler Tumordurchmesser >20 mm, Entdifferenzierung, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Lippe oder Ohr, Immunsuppression.

Es gibt keine kontrollierten oder randomisierten Studien zum Nutzen der systemischen Therapie beim metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom. Deshalb empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie vom Juni 2019, dass „eine systemische Therapie vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen sollte, und dass die Indikation und Festlegung der Systemtherapie in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden sollte“ [1]. Daten aus Phase-II-Studien und aus Fallserien zeigen eine Wirksamkeit von platinbasierter Chemotherapie, 5-Fluorouracil und Bleomycin. Polychemotherapie steigert die Remissionsraten auf bis zu 80%, bei jedoch nur kurzer Remissionsdauer. Ebenfalls wirksam sind Interferon alpha und 13-cis-Retinsäure. Auch mit gezielten Arzneimitteln gegen den EGF-Rezeptor wie Cetuximab, Panitumumab und Gefitinib werden Remissionen erzielt.

Cemiplimab ist ein weiteres Arzneimittel aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren [4]. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind bereits zugelassen beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (Schleimhaut), der Lunge, sowie im Bereich der kutanen Tumoren beim Melanom und beim Merkelzellkarzinom.

Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Typ IgG4. Er wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Cemiplimab beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom

| Studie | Patienten | Neue Therapie | N ¹ | RR ² (%) | PFÜ ³ (Monate) | ÜL ⁴ |
|-------------|------------------------------|---------------|----------------|---------------------|---------------------------|-------------------|
| Dossier [5] | ohne systemische Vortherapie | Cemiplimab | 36 | 38,9 ⁵ | 10,4 | 81,9 ⁶ |

| | | | | | | |
|--|-------------------------------|------------|----|------|-------------------|----|
| | nach systemischer Vortherapie | Cemiplimab | 20 | 40,0 | n.e. ⁷ | 70 |
|--|-------------------------------|------------|----|------|-------------------|----|

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – Gesamtüberlebenszeit; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ n.e. – Median nicht erreicht;

Cemiplimab wurde von der FDA im September 2018, von der EU im Juli 2019 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat zwei Subgruppen und für nicht systemisch vortherapierte Patienten eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, für systemisch vortherapierte Patienten Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer bildet bei den vortherapierten Patienten zwei weitere Subgruppen in Abhängigkeit von der Eignung des Patienten für eine weitere systemische Therapie.

Die Festlegungen des G-BA entsprechen dem Stand des Wissens und dem praktischen Vorgehen in der Betreuung dieser Patienten.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1540, eine multinationale, nicht-randomisierte Studie. In dieser Studie wurden/werden Patienten in 5 unterschiedliche Gruppen rekrutiert. Die Gruppen unterschieden sich nach Krankheitsstatus sowie Dosis und Intervall der Therapie mit Cemiplimab. Die Rekrutierung in die Gruppen 1 – 3 mit insgesamt 193 Patienten ist abgeschlossen. In der Nutzenbewertung werden nur die Patienten der Gruppe 3 mit 56 Patienten berücksichtigt. Sie erhielten die zulassungskonforme Dosis von Cemiplimab mit 350 mg alle 3 Wochen i.v.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt, die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daten aus der Studie R2810-ONC-1540 wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].

Datenschnitt war der 20. September 2018. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer 34,25 Monate.

Zum Vergleich von Cemiplimab mit anderen Formen systemischer Therapie werden Daten der Dermatologic Oncology Cooperative Group (DeCOG) vom pharmazeutischen Unternehmer genutzt. Die Daten beruhen auf Ergebnissen einer nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie. Es enthält Daten von Patienten aus Deutschland und Österreich, die im Studienzeitraum mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, kutanem Plattenepithelkarzinom behandelt wurden.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Die Mortalität war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der Überlebenszeit war zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12 Monaten liegen bei 81,9% (lokal fortgeschritten) und 70,0 Monaten (metastasiert).

Unklar ist, warum bei einer medianen Behandlungsdauer von 34,25 Monaten zum Datenschnitt nur Daten zum Überleben nach 12 Monaten berechnet werden.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit liegt bei Patienten ohne Vortherapie bei 10,4 Monaten, für Patienten mit Vortherapie wurde er nicht erreicht.

Das Ergebnis wirkt ungewöhnlich, weil Patienten nach Vortherapie im allgemeinen die schlechtere Prognose haben. Die Kurven in der Kaplan-Meier-Schätzung liegen eng beieinander, so dass es sich hier wohl nicht um eine reale Differenz handelt, sondern eher um eine Folge der Statistik und der Darstellung zum Zeitpunkt des Datenschnitts.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie liegt bei 38,9% für Patienten ohne und bei 40,0% für Patienten mit Vortherapie.

Die Rate von Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen nach 12 Monaten liegt bei >90%.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebögen eingesetzt. Dabei wurde im intraindividuellen Vergleich, d. h. im Vergleich zu den individuellen Ausgangsdaten (Baseline), für keine der Funktionsskalen oder für den globalen Gesundheitsstatus der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte erreicht.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind häufig. Bei 22 Patienten (39,3%) trat ein schweres unerwünschtes Ereignis oder eine Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 auf. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Cemiplimab sind (in absteigender Häufigkeit): Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit, Obstipation, Hautausschlag, Husten, Appetitverlust, Pruritus, Kopfschmerzen, Xerodermie, Anämie, Hypothyreose erhöhte GPT und Pneumonitis.

Diese Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der PD-1-Inhibitoren.

3 der 56 Patienten (5,4%) brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht ist ausführlich. Zusätzlich zu den Unterlagen im Dossier des pU wurde eine weitere Studie zum Effekt systemischer Therapie bei Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom identifiziert. Der indirekte Vergleich wird nicht akzeptiert.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Mit Cemiplimab wurde ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor von der EU zugelassen, jetzt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, kutanem Plattenepithelkarzinom. Die Wirksamkeit ist gut, die Remissionsrate liegt bei etwa 40%. Die Remissionen sind nachhaltig mit einer hohen Rate anhaltender Remissionen nach 12 Monaten. Die Ergebnisse sind nicht überraschend: Die Wirksamkeit von Pembrolizumab in dieser Entität war bereits früher gezeigt worden [6].

Trotz der beeindruckenden Daten ergeben sich einige, offene Fragen:

Ist Cemiplimab wirksamer als Chemotherapie?

Leider liegen keine Daten randomisierter Vergleiche vor. Angesichts der Zahl betroffener Patienten ist eine randomisierte Studie möglich. Als Vergleich wäre eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes oder eine platinhaltige Chemotherapie möglich. Ob eine randomisierte Studie jetzt noch möglich ist, ist fraglich. Die Ansprechrate von Cemiplimab liegt etwa im Bereich von platinhaltiger Chemotherapie, die Remissionsdauer unter Cemiplimab ist deutlich länger [7].

Die Nebenwirkungsrate unter Cemiplimab ist deutlicher niedriger als unter platinhaltiger Chemotherapie. Darüber müssten Patienten aufgeklärt werden, das macht eine Zustimmung zur Randomisierung fraglich.

Ist der Effekt von Cemiplimab nachhaltig?

Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt der Zulassungsstudie. Die bisher erhobenen und im Dossier dargestellten Daten betreffen nur einen kurzen Zeitraum. Hier sind nachhaltige Daten erforderlich. Die Daten zur Remissionsdauer suggerieren, dass die Effekte von Cemiplimab nachhaltig sein können.

Welche Patienten profitieren von Cemiplimab?

Auch diese Frage ist offen. Daten zur Tumorbilogie fehlen. Beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gab es Hinweise auf eine Relevanz der PD-L1-Expression, auch auf einen Einfluss der Mutationslast. Diese Fragen sind offen, müssen aber auch beim kutanen Plattenepithelkarzinom wissenschaftlich bearbeitet werden. Es mehren sich die Hinweise, dass kutane Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu Schleimhaut-Plattenepithelkarzinomen eine deutlich höhere Mutationslast aufweisen. Diese Beobachtung korreliert mit der höheren Ansprechrate unter PD-1/PD-L1-Inhibition [8]. Der pharmazeutische Unternehmer hatte eine zusätzliche Subgruppe bei den Patienten nach systemischer Vortherapie gebildet, abhängig vom Allgemeinzustand. Auch das ist ein relevanter Parameter für die Therapieentscheidung. Auch Kombinationen mit anderen Therapieformen, z. B. mit Bestrahlung sind vielversprechend, allerdings aktuell noch Gegenstand laufender Studien [9].

Mit Cemiplimab steht jetzt erstmals eine zugelassene Immuntherapie für Patienten kutanem Plattenepithelkarzinom zur Verfügung. Die Therapie ist wirksam. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender und nachhaltiger Daten nicht möglich.

6. Literatur

1. AWMF S3 Leitlinie Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom der Haut, 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf
2. Kauvar ANB, Arpey CJD, Hruza G et al.: Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatologic Surg* 41:1214-1240, 2015. DOI: [10.1097/DSS.0000000000000478](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000478)
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR et al.: Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatol* 151:1081-1086, 2015. DOI: [10.1001/jamadermatol.2015.1187](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1187)
4. Ahmed SR, Petersen E, Patel R et al.: Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Exp Rev Clin Pharm* 12:947-951, 2019. DOI: [10.1080/17512433.2019.1665026](https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1665026)

5. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 379:341-351, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131)
6. Zalaudek I, Corneli P, Vernoni S et al.: Patterns of response and acquired resistance to the programmed death-1 inhibitor pembrolizumab in Stage III metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Dermatol Ther Oct 8: e13107, 2019. DOI: [10.1111/dth.13107](https://doi.org/10.1111/dth.13107)
7. Hillen U, Leiter U, Haase S et al.: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. Eur J Cancer 96:34-43, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.01.075](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.075)
8. Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS et al.: Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). ASCO 2019, Abstract 6015. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6015
9. Vaidya P, Mehta A, Ragab O et al.: Concurrent radiation therapy with programmed cell death protein 1 inhibition leads to a complete response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. JAAD Case Rep 5:763-766, 2019. DOI: [10.1016/j.jdc.2019.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.06.026)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Dr. Michael Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. Thomas Deitmer (Klinikum Dortmund, Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Dortmund), Prof. Dr. Andreas Dietz (Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Leipzig) und Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann (Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Heidelberg) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie



Prof. Dr. med. Andreas Dietz
Präsident

Für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie



Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann
Vizepräsident