



IQWiG-Berichte – Nr. 1262

**Cemiplimab
(Basalzellkarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A21-97

Addendum

Auftrag: A21-161
Version: 1.0
Stand: 21.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Cemiplimab (Basalzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-97

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-161

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne Hüning
- Lars Beckmann
- Ulrike Seay
- Beate Wieseler

Schlagwörter

Cemiplimab, Karzinom – Basalzell-, Nutzenbewertung, NCT03132636

Keywords

Cemiplimab, Carcinoma – Basal Cell, Benefit Assessment, NCT03132636

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patientinnen und Patienten mit laBCC in der Studie R2810-ONC-1620 – Klinisches Ansprechen der Patientinnen und Patienten insgesamt und nach Läsionsgröße zu Studienbeginn	4
Tabelle 2: Patientinnen und Patienten mit laBCC in der Studie R2810-ONC-1620 – Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HhI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor
ICR	Independent Central Review (unabhängiges zentrales Review)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
mBCC	metastasiertes Basalzellkarzinom
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.12.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-97 (Cemiplimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab bei 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, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die 1-armige Studie R2810-ONC-1620 mit Cemiplimab vorgelegt. Auf Basis der objektiven Ansprechrate (ORR) hat der pU einen Zusatznutzen für Cemiplimab abgeleitet. Die Analysen zur ORR basierten auf dem Komposit-Ansprechen, in das das klinische und das radiologische Ansprechen eingehen. Auswertungen ausschließlich zum klinischen Ansprechen legte der pU nicht vor.

Mit seiner Stellungnahme hat der pU Auswertungen zum klinischen Ansprechen für Patientinnen und Patienten mit laBCC vorgelegt [3].

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA in diesem Verfahren weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Operationalisierung des Endpunkts ORR (beschreiben)
- Auswertungen zum klinischen Ansprechen
- Auswertungen zur Veränderung der Tumorläsionen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Operationalisierung des Endpunkts objektive Ansprechrates (ORR)

Die ORR wurde in der Studie R2810-ONC-1620 definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen. Bei Patientinnen und Patienten mit laBCC wurde primär das klinische Ansprechen entsprechend der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Beurteilung äußerlich sichtbarer Tumore mittels Digitalfotografie dokumentiert (zweidimensionale Messung, Summe der Produkte der längsten waagerechten und senkrechten Ausdehnungen der Zielläsion[en] [4,5]). Hierbei sind folgende Beurteilungskriterien je Tumorantwort definiert:

Komplettes Ansprechen

- äußerlich sichtbare Tumorerläsion
 - Verschwinden der Ziellerläsion(en) und Nicht-Ziellerläsion(en) über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen
 - Bestätigung durch histologische Tumorerbiopsie für Ziellerläsion(en)
- Ulzerationen (bei Erläsionen mit intensiver Ulzeration zu Studienbeginn)
 - Re-Epithelialisierung der gesamten zu Studienbeginn vorliegenden Ulzerationsfläche der Ziellerläsion(en) über mindestens 4 Wochen

Partielles Ansprechen

- äußerlich sichtbare Tumorerläsion
 - $\geq 50\%$ Rückgang der Tumorergröße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) der Ziellerläsion(en) über einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen
- Ulzerationen
 - keine Kriterien definiert

Zusätzlich wurden tiefe Tumorerläsionen bezüglich des radiologischen Ansprechens der Patienten anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien in der Version 1.1 [6] beurteilt. Die Einschätzung des klinischen und radiologischen Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Review (ICR).

Die ORR beruht in der Studie R2810-ONC-1620 auf präspezifizierten Auswertungen des Komposit-Ansprechens, in das das klinische und radiologische Ansprechen eingehen. Der pU hat in Modul 4 C ausschließlich Auswertungen der ORR auf Basis des Komposit-Ansprechens vorgelegt.

Vom pU mit seiner Stellungnahme vorgelegte Analysen zum klinischen Ansprechen

Mit seiner Stellungnahme hat der pU 2 verschiedene Auswertungen zum klinischen Ansprechen nachgeliefert. Zum einen legt der pU Auswertungen auf Basis der oben genannten, in der Studie R2810-ONC-1620 präspezifizierten Operationalisierung vor. Zum anderen legt er eine abweichende Operationalisierung vor, die in der im Verfahren zu Vismodegib bewerteten Studie ERIVANCE herangezogen wurde [7]. Diese gliedert sich in 3 Stufen

- Stufe 1: vollständige Elimination der Läsion(en) (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung um 100 %) und Elimination der Ulzeration(en)
- Stufe 2: deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsion(en) (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung mindestens 30 % und weniger als 100 %) und Elimination der Ulzeration(en)
- Stufe 3: deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsion(en) und Fortbestehen der Ulzeration(en) oder keine / geringe Reduktion der Läsionsgröße (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung weniger als 30 %), aber Elimination der Ulzeration(en)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse beider Operationalisierungen dargestellt.

Ergebnisse zum klinischen Ansprechen bei Patientinnen und Patienten mit laBCC

Zu Studienbeginn unterschieden sich die Läsionen der in die Studie R2810-ONC-1620 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit laBCC deutlich. Zur weiteren Charakterisierung des individuellen klinischen Ansprechens wurden die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu Darstellung der gesamten Studienpopulation bezüglich der Ausgangslage 2 Kategorien zugeordnet:

- Kategorie 1: Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung)
- Kategorie 2: Patientinnen und Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das klinische Ansprechen der Patientinnen und Patienten mit laBCC der Studie R2810-ONC-1620 insgesamt und für die beiden oben genannten Kategorien zum Ausmaß der Läsionen.

Tabelle 1: Patientinnen und Patienten mit laBCC in der Studie R2810-ONC-1620 – Klinisches Ansprechen der Patientinnen und Patienten insgesamt und nach Läsionsgröße zu Studienbeginn

Studie Läsionsgröße ^a	Gesamte Studienpopulation	Patientinnen und Patienten ohne klinisches Ansprechen	Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen
	N N _L	n (%) ^b N _L	n (%) ^b N _L
R2810-ONC-1620, Datenschnitt 17.02.2020			
alle Kategorien			
Anzahl Patientinnen und Patienten	81 ^c	40 (49)	24 (30)
Anzahl Läsionen	109 ^c	58	31
Kategorie 1 (> 50 mm)			
Anzahl Patientinnen und Patienten	31 ^d	21 (68)	7 (23)
Anzahl Läsionen	47 ^d	32	12
Kategorie 2 (≤ 50 mm)			
Anzahl Patientinnen und Patienten	39 ^e	19 (49)	17 (44)
Anzahl Läsionen	51 ^e	26	19
<p>a. Kategorie 1: Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung); Kategorie 2: Patientinnen und Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren</p> <p>b. Angabe Prozentsatz bezogen auf gesamte Studienpopulation und jeweilige Kategorie.</p> <p>c. Informationen für 3 Patientinnen und Patienten fehlend; klinisches Ansprechen für 20 Läsionen bei 17 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar</p> <p>d. Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 3 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.</p> <p>e. Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 6 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.</p> <p>laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N_L: Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis</p>			

Bei etwa einem Drittel der Patientinnen und Patienten (24 von 81) wurde ein klinisches Ansprechen festgestellt. Dabei sprachen Patientinnen und Patienten mit größeren Läsionen (Kategorie 1) seltener an (etwa jeder 4. Patient) als solche mit kleineren Läsionen (Kategorie 2, etwa jeder 2. Patient). Das klinische Ansprechen war bei 17 von 81 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.

Das individuelle Ansprechen für diese 24 Patientinnen und Patienten wurde vom pU entsprechend der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Operationalisierungen des klinischen Ansprechens ausgewertet.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen und zur Läsionsgröße zu Studienbeginn und zum Zeitpunkt des Ansprechens für Patientinnen und Patienten mit laBCC aus der Studie R2810-ONC-2610.

Tabelle 2: Patientinnen und Patienten mit laBCC in der Studie R2810-ONC-1620 – Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße

Studie Läsionsgröße ^a	Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß R2810-ONC-1620)	Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß ERIVANCE)	Läsionsgröße im Verlauf (MW)
R2810-ONC-1620, Datenschnitt 17.02.2020			
Kategorie 1 (N = 7; N_L = 12; minimale Läsionsgröße: 54,4 mm^b; maximale Läsionsgröße: 96,97 mm)			
	CR: n = 1	Stufe 1: n = 1	Patientenebene ^c :
	PR: n = 6	Stufe 2: n = 5	<i>Studienbeginn: 96,4 mm</i>
		Stufe 3: n = 1	<i>bei Ansprechen: 58,7 mm</i>
			<i>Reduktion: 39,1 %</i>
			Läsionsebene:
			<i>Studienbeginn: 56,3 mm</i>
			<i>bei Ansprechen: 34,3 mm</i>
			<i>Reduktion: 39,1 %</i>
Kategorie 2 (N = 17; N_L = 19; minimale Läsionsgröße: 8,56 mm; maximale Läsionsgröße: 46,39 mm)			
	CR: n = 8	Stufe 1: n = 8	Patientenebene ^c :
	PR: n = 9	Stufe 2: n = 7	<i>Studienbeginn: 30,5 mm</i>
		Stufe 3: n = 2	<i>bei Ansprechen: 10,7 mm</i>
			<i>Reduktion: 64,8 %</i>
			Läsionsebene:
			<i>Studienbeginn: 27,3 mm</i>
			<i>bei Ansprechen: 9,6 mm</i>
			<i>Reduktion: 64,8 %</i>
a. Kategorie 1: Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung); Kategorie 2: Patientinnen und Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren			
b. bei Kategorie 1 Angabe der minimalen Läsionsgröße für Läsionen > 50 mm, einzelne Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Zielläsionen < 50 mm; die kleinste Zielläsion für Patientinnen und Patienten in Kategorie 1 war 22,24 mm groß			
c. Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zielläsionen je Patientin oder je Patient)			
CR: komplettes Ansprechen; ICR: unabhängiges zentrales Review; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; N _L : Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n: Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis			

Eine vollständige Elimination der Läsionen einschließlich der Ulzerationen zeigte sich bei 9 Patientinnen oder Patienten (11 %). Die übrigen 15 Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen wiesen ein partielles Ansprechen (Operationalisierung gemäß R2810-ONC-1620) bzw. ein Ansprechen gemäß Stufe 2 oder Stufe 3 (Operationalisierung gemäß ERIVANCE) auf. Bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen in Kategorie 1 (Läsionsgröße > 50 mm) wurde die Läsionsgröße im Mittel um ca. 39 %, bei Patientinnen und Patienten mit klinischen Ansprechen in Kategorie 2 (Läsionsgröße ≤ 50 mm) im Mittel um ca. 65 % reduziert.

Zusammenfassung

Insgesamt führte Cemiplimab bei 24 Patientinnen und Patienten mit laBCC (ca. 30 %) zu einem klinischen Ansprechen. Patientinnen und Patienten mit größeren Läsionen (mindestens 1 Läsion größer als 50 mm) sprachen seltener klinisch an als solche mit kleineren Läsionen. Eine vollständige Elimination der Läsionen einschließlich der Ulzerationen wurde nur in wenigen Fällen erzielt (9 Patienten [11 %], davon 1 Patientin oder 1 Patient mit großer Läsion und 8 mit kleineren Läsionen). Die Läsionsgröße wurde im Falle des klinischen Ansprechens im Mittel um ca. 39 % (Kategorie 1, > 50 mm) oder 65 % (Kategorie 2, ≤ 50 mm) reduziert.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 04.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-98_cemiplimab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Sanofi-Aventis Deutschland. Cemiplimab (LIBTAYO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 09.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/722/#dossier>.
3. Sanofi. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1227: Cemiplimab (Basalzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/722/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment [online]. 1979. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 in patients with advanced basal cell carcinoma who experienced progression of disease on hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor therapy; study R2810-ONC-1620; Clinical Study Protocol Amendment 4 [unveröffentlicht]. 2019.
6. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib (Basalzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-09 [online]. 2016 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a16-40_vismodegib_addendum-zum-auftrag-a16-09.pdf.