

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. August 2023

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

Cemiplimab (Zervixkarzinom, PD-L1 positiv)

veröffentlicht am 1. August 2023

Vorgangsnummer 2023-05-01-D-931

IQWiG Bericht Nr. 1601

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Ausmaß des Zusatznutzens
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®) ist das zweite Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des Zervixkarzinoms und ein weiteres Verfahren zu Cemiplimab. Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Cemiplimab

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie „Best Supportive Care“ entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Allerdings sind unterschiedliche Zytostatika auch in Deutschland Bestandteil der supportiven Therapie in diesem Krankheitsstadium und Inhalt der Leitlinien. Ziele sind Krankheitskontrolle und Symptomlinderung bei den meist jungen Patientinnen.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist EMPOWER-Cervical 1, eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von Cemiplimab versus Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe und Best Supportive Care. Die Gesamtstudie bezog alle Patientinnen mit ein. Das Dossier ist begrenzt auf Patientinnen, die Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin erhielten. Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 50 Jahren.
- Cemiplimab führte zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und zur Verbesserung von Parametern der Lebensqualität.
- Der Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Cemiplimab ist signifikant bei Patientinnen mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$.
- Cemiplimab führte in der Gesamtstudie auch zur Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit - und im Vergleich mit Chemotherapie - zur Reduktion schwerer Nebenwirkungen.
- Das Nebenwirkungsprofil von Cemiplimab entspricht den bisherigen Erfahrungen. Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie im Cemiplimab-Arm bei 8,7% vs 5,2% im Kontrollarm.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cemiplimab auf der Basis von EMPOWER-Cervical 1 den Grad 5 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist Cemiplimab der neue Standard.

2. Einleitung

Im Jahr 2018 erkrankten 4.320 Frauen neu an einem Zervixkarzinom. Für 2022 werden 4.100 Neuerkrankungen prognostiziert. Inzidenz und die Zahl der Sterbefälle sinken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2018 bei 62 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 61 % [1, 2]. Die Altersverteilung zeigt einen Gipfel zwischen 40 und 59 Jahren. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose eines Zervixkarzinoms beträgt aktuell 55 Jahre und hat sich in den letzten 25 Jahren um 15 Jahre verringert.

3. Stand des Wissens

Bei einer disseminierten oder einer lokalen Therapie nicht zugänglichen Metastasierung besteht eine Indikation zur Durchführung einer palliativen medikamentösen Therapie. Diese sollte in Form einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie durchgeführt werden. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Platingabe erfolgen. Bei Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierenden Zervixkarzinom sollte Bevacizumab simultan, unabhängig von der Vorbehandlung mit einer Radio(-chemo)therapie, zur palliativen first-line Chemotherapie Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel ergänzt werden. Bei Nachweis einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ wird die Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen.

Bei Progress nach systemischer Erstlinientherapie kann der Patientin entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom 2021“ (AWMF-Registernummer: 032/033OL) der Patientin eine systemische Monotherapie angeboten werden [1]. Mögliche Therapieoptionen sind:

- Nab-Paclitaxel [3]
- Vinorelbin [4]
- Ifosfamid [5]
- Topotecan [6]
- Pemetrexed [7]
- Irinotecan [8].

Phase I-III-Daten haben in den letzten Jahren Hinweise auf eine Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidivierten / refraktären Zervixkarzinom gegeben [9-12]. 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: Therapie mit Cemiplimab bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Progress nach platinbasierter Chemotherapie

Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
EM-POWER-Cervical 1 [13], Dossier	rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom; Progress während oder nach platinbasierter Chemotherapie	Chemotherapie	Cemiplimab	608	6,3 vs 16,4 ⁶	2,9 vs 2,8 0,75 ⁷ p < 0,001	8,5 vs 12,0 0,69 p < 0,001
		Chemotherapie außer	Cemiplimab	379	7,1 vs 15,8	2,9 vs 2,8 0,77 ⁷ p = 0,0245	8,0 vs 12,7 0,68 p = 0,0026

		Gemc- tabin					
	PD-L1 \geq 1%	Chemo- therapie	Cemiplimab	162			9,3 vs 13,9 0,70
	PD-L1 <1%	Chemo- therapie	Cemiplimab	92			6,7 vs 7,7 0,98

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit oder TTP – Zeit bis zum Progress, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio für neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Dazu gehört auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen [1]. Es gibt allerdings keine Daten, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist EMPOWER-Cervical 1 (R2810-ONC-1676), eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [13]. Deutsche Zentren waren an der Studie nicht beteiligt.

Der letzte Datenschnitt erfolgte am 4. Januar 2022.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Patientinnen mit rezidiviertem/refraktärem Zervixkarzinom nach platinhaltiger Chemotherapie. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Gesamtstudie führte Cemiplimab gegenüber dem Kontrollarm zur signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebens (HR 0,69), auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,68). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten lag etwa dreimal höher als im Kontrollarm.

Bei Patientinnen mit einer PD-L1-Expression <1% war der Unterschied der Gesamtüberlebenszeit statistisch nicht signifikant [13].

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Das PFÜ wurde signifikant verlängert (HR 0,75 bzw. 0,77), der Median allerdings nicht. Die Ansprechrate wurde mehr als verdoppelt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Lebensqualität und Patient-Reported-Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC-QLQ-C30 erhoben. Hier zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab beim globalen Gesundheitsstatus sowie bei der physischen, der sozialen, der emotionalen und der Rollenfunktion.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Bezogen auf die Gesamtstudie mit 608 Patientinnen traten schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad ≥ 3 bei 45% im Cemiplimab- und bei 53,4% im Kontroll-Arm auf. Immun-assoziierte Nebenwirkungen aller Schweregrade traten bei 15,7% der Patientinnen unter Cemiplimab auf.

Die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 8,7% im Pembrolizumab vs 5,2% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass die im Kontrollarm eingesetzte Therapie nicht den Vorgaben der ZVT durch den G-BA entspricht.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen 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 Patienten-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 [14].

ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab: 5

6. Kombinationstherapie

Cemiplimab wird als Monotherapie eingesetzt.

7. Ausmaß des Zusatznutzens

In den letzten Jahren gab es wenig Fortschritte in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Zervixkarzinoms. Die Einführung von Bevacizumab war die letzte, Standard-verändernde Ergänzung der Platin-basierten Chemotherapie. Daten zur Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren haben die Situation geändert. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab bei einem CPS-Score >1 zur Platin-basierten Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab konnte das Gesamtüberleben weiterhin deutlich verbessert werden. Die Kombination aus einer Platin-basierten, Bevacizumab und Pembrolizumab ist der neue Standard in der first-line Therapie der Patientin mit Zervixkarzinom. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind folgende Punkte zu diskutieren:

Vergleichstherapie

In der S3-Leitlinie „ Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom (AWMF-Registernummer: 032/033OL) wird für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie in der Regel eine Monochemotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „Best Supportive Care“ gibt.

Auch in der gutachterlichen Expertise der Fachgesellschaften im Vorfeld dieser frühen Nutzenbewertung wurde auf die Wirksamkeit verschiedener Zytostatika hingewiesen. Zytostatika führen beim refraktären, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom nach platinbasierter Vortherapie zu Remissionsraten von bisher zu 20% und zur Rückbildung symptomatischer Manifestationen.

Eine weitere Option für die Zweitlinien- und höhere Therapielinien ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (Combined positive score (CPS) ≥ 1). Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrate unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der schwer vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate) [1]

Expression von PD-L1

Die Zulassung von Cemiplimab umfasst alle Patientinnen, unabhängig von der PD-L1-Expression. Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass der signifikante Überlebensvorteil zugunsten von Cemiplimab durch die Patientinnen mit Expression von PD-L1 getriggert wird. Auch bei PD-L1-negativen Patientinnen besteht ein Unterschied gegenüber dem Kontrollarm, er ist aber nicht statistisch signifikant.

Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter, immunologischer Ereignisse ist unter Cemiplimab gering. Zur Validierung sind randomisierte Studien zum Vergleich der verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren erforderlich.

Therapiesequenz

Zwischenzeitlich wurde mit Pembrolizumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen, begrenzt auf Patientinnen mit PD-L1-Expression. Die Kombination ist auch bei CPS ≥ 1 in der rezidierten Therapiesituation zugelassen.

Ob diese Patientinnen auch in der Zweitlinientherapie auf eine erneute Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen, ist unklar.

Bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie besteht ein großer ungedeckter, medizinischer Bedarf. Der Effekt von Cemiplimab ist beeindruckend. Die Immuntherapie mit Cemiplimab ist in dieser Situation als der neue Standard zu definieren.

7. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2021, AWMF-Registernummer: 032/033OL, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-05.pdf
3. Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM et al.: Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 127:451-455, 2012. DOI: [10.1016/j.ygyno.2012.09.008](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.09.008).

4. Muggia FM, Blessing JA, Method M et al.: Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92:639-643, 2004. DOI: [10.1016/j.ygyno.2003.10.045](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2003.10.045)
5. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD et al.: A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 73:1453-1455, 1994. DOI: [10.1002/1097-0142\(19940301\)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x)
6. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P et al.: Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 77:446-449, 2000. DOI: [10.1006/gyno.2000.5807](https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5807)
7. Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S et al.: Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 21:61-66, 2010. DOI: [10.1093/annonc/mdp266](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp266)
8. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 15:625-631, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.2.625](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.2.625)
9. Kranawetter M, Röhrich S, Müllauer L, et al. Activity of pembrolizumab in recurrent cervical cancer: case series and review of published data. *Int J Gynecol Cancer* 28:1196-1202, 2018. DOI: [10.1097/IGC.0000000000001291](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001291)
10. Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 37:1470-1478, 2019. DOI: [10.1200/JCO.18.01265](https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265)
11. Choi MC, Kim Y-M, Lee J-W, et al. Real-world experience of pembrolizumab monotherapy in patients with recurrent or persistent cervical cancer: a Korean multi-center retrospective study (KGOG1041). *Cancers (Basel)* 12:3188-3188, 2020. DOI: [10.3390/cancers12113188](https://doi.org/10.3390/cancers12113188)
12. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 385:1856-1867, 2021; DOI: [10.1056/NEJMoa2112435](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435)
13. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al.: Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 386:544-555, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2112187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112187)
14. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I et al.: EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. *Eur J Cancer* 174:299-309, 2022. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.03.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.016)
15. [ESMO-MCBS for Solid Tumours | ESMO](#)
16. [Monk et al.: Program Guide – ASCO Meeting Program Guide](#)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Antonia Busse (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie, Berlin), Prof. Dr. Tanja Fehm, Universitätsklinikum Düsseldorf, Frauenklinik, Düsseldorf), Dr. med. habil. Paul Gaß (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik), Dr. Jacek Grabowski (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin), Prof. Dr. Diana Lüftner (Immanuel Klinik Märkische Schweiz, Buckow), Prof. Dr. Peter Mallmann (Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Köln), Prof. Dr. Jalid Sehoul (Charité Campus Virchow, Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie (CVK) und Klinik für Gynäkologie (CBF), Berlin) und PD Dr. Frederik Stübs (Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik) erarbeitet.