



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom,
vorbehandelt)

Vom 19. Oktober 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	42
B.	Bewertungsverfahren	43
1.	Bewertungsgrundlagen	43
2.	Bewertungsentscheidung	43
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	43
2.2	Nutzenbewertung	43
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	44
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	45
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	49
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	50
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	50
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51

5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	51
5.2	Stellungnahme der Seagen Germany GmbH	110
5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	125
5.4	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	138
5.5	Stellungnahme der DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, NOGGO Nord- Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	142
D.	Anlagen	176
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	176
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	191

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 7. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Cemiplimab in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 21. Juli 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von

vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ hat Cemiplimab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) am 18. November 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 21. Juli 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cemiplimab in diesem Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 24. März 2023 erfolgten Zulassung von Cemiplimab in dem Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 16. Juni 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.10.2023):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom)

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Cemiplimab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin und Mitomycin sowie die Kombinationstherapien Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder mit Paclitaxel und Topotecan, Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab und Topotecan in Kombination mit Cisplatin zugelassen.
- zu 2. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“² bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbine, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien^{2,3} zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.^{4,5,6,7,8,9,10} Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.

Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar.

Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom

² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.

³ Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023

⁴ Alberts, D.S., 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*, 2012. 127(3): p. 451-5.

⁵ Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(2): p. 639-43.

⁶ Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 1996. 63(1): p. 25-7.

⁷ Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(3): p. 446-9.

⁸ Lorusso, D., 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*, 2010. 21(1): p. 61-6.

⁹ Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 625-31.

¹⁰ Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*, 2019. 37(17): p. 1470-1478.

um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt.

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP -Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen³.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.

Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.

Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab kommt aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b).

Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist

- Best-Supportive-Care

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG

erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

und

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie EMPOWER-Cervical 1 vorgelegt.

In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie

eingeschlossen. In den Studienarmen wurde Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (im Folgenden: Chemotherapie) verglichen. Die Patientinnen mussten eine Vortherapie mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab erhalten haben, welche aufgrund von Krankheitsprogression oder Toxizität beendet wurde. Patientinnen, die nicht für eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab geeignet waren, eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab abgelehnt haben oder keinen Zugang zu einer Behandlung mit Bevacizumab hatten, konnten eingeschlossen werden. Bei den Patientinnen musste ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 bestehen, was einem guten Allgemeinzustand entspricht. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen.

Die abgeschlossene Studie wurde von 2017 - 2023 in 97 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika durchgeführt.

Insgesamt wurden in die beiden Studienarme 608 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Cemiplimab und in den Kontrollarm mit Chemotherapie wurden jeweils 304 Patientinnen aufgeteilt. Dabei wurde der Wirkstoff für eine Monotherapie vor der Randomisierung festgelegt. Es wurde dabei stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom/adenosquamöses Karzinom) geografischer Region (Nordamerika vs. Asien vs. Rest der Welt), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und Vortherapie mit Bevacizumab (ja vs. nein).

Cemiplimab wurde in der EMPOWER-Cervical 1 entsprechend der Fachinformation zu 350 mg in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Monotherapien der Chemotherapeutika, die für die hier vorliegende Indikation nicht zugelassen sind, ergibt sich keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und die Dosierung aus den Fachinformationen. Pemetrexed wurde zu 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Vinorelbin wurde zu 30 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus dosiert. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Pemetrexed und Vinorelbin entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom. Irinotecan wurde zu 100 mg/m² KOF 1x pro Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer 10-14 tägigen Therapiepause gegeben (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m² KOF). Die Leitlinie sieht eine wöchentliche Gabe von 125 mg/m² KOF vor. Topotecan wurde in der Dosierung 1 mg/m² KOF an Tag 1-5 eines dreiwöchigen Zyklus eingesetzt, wobei die Leitlinie eine Dosis von 1,5 mg/m² KOF im gleichen Intervall vorsieht. Irinotecan und Topotecan wurden in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt, als in der Leitlinie beschrieben wurde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurden.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, bis zum Therapieabbruch aufgrund von eigener oder ärztlicher Entscheidung oder bis zum vorgesehenen Studienende von bis zu 96 Wochen behandelt. Laut Studienprotokoll können Patientinnen aus dem Vergleichsarm bzw. Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm deren Behandlung noch nicht abgeschlossen war, nach Studienende Cemiplimab bis zu einem Maximum von 96 Wochen im Rahmen einer Cemiplimab-Verlängerungsphase erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden insgesamt 3 Datenschnitte durchgeführt:

- Datenschnitt vom 31.08.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 238 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom
- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom
- 3. Datenschnitt vom 04.01.2022: nicht präspezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrates und Nebenwirkungen

Nach dem 2. Datenschnitt wurde die Studie auf Empfehlung des Unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC), aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers vorzeitig beendet. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden im Anschluss als primäre Analyse festgelegt und wurden zur Ableitung des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation im Dossier dargestellt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, der 2. Datenschnitt wird im Folgenden zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.

Der 3. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte im Rahmen des Zulassungsprozesses, wobei der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass dieser Datenschnitt nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde. Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Für den 1. Datenschnitt wurden im Dossier keine Auswertungen vorgelegt.

Relevante Teilpopulation

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor. In der Studie wurden die Patientinnen der Gesamtpopulation mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin behandelt. Patientinnen, für die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, sind in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden, mit der ursprünglich im Beratungsgespräch durch den G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) war Gemcitabin nicht enthalten. Einen weiteren Grund für den Ausschluss von Gemcitabin benennt der pharmazeutische Unternehmer mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie für das Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in der Indikation metastasiertes Zervixkarzinom mit Beschluss vom 2. Februar 2023. In diesem Beschluss hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom nach einer Erstlinienchemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, auch eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer ist bei der Dossiererstellung und in seiner schriftlichen Stellungnahme davon ausgegangen, dass mit dem Inkrafttreten des ALBVVG die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch bzw. dem Pembrolizumab Beschluss vom 2. Februar 2023 seiner Ansicht nach wieder maßgeblich ist.

Die vorgelegte Teilpopulation beinhaltet 196 Patientinnen im Interventionsarm und 183 Patientinnen im Chemotherapie-Arm (Pemetrexed: n = 111; Topotecan: n = 21; Irinotecan: n = 19; Vinorelbin: n = 32). Diese Teilpopulation der Patientinnen der Studie EMPOWER-

Cervical 1 (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewertet.

Limitation der Studie; Vorbehandlung mit Bevacizumab

Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab aufgrund von Kontraindikationen wie einem inakzeptablen Risiko einer Fistelbildung, schlecht kontrollierter Hypertonie, einer Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien, aber auch die Ablehnung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin. Für einen großen Teil der Patientinnen bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor, es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich der Anteil zwischen Teil- und Gesamtpopulation relevant unterscheidet. Insgesamt wurde somit ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen nicht entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen vorbehandelt. Dies stellt eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 als Vergleichstherapie durchgeführte „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin“ umfasst mehrere Behandlungsoptionen, die auch von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umfasst sind. Der einzige Unterschied besteht in der Behandlung mit Gemcitabin, die nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Die in der Studie durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe entspricht der Maßgabe, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung stehen sollte.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu der Teilpopulation, für die Patientinnen ausgeschlossen worden sind, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, entsprechen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht die Vergleichstherapie der Studie EMPOWER-Cervical 1 einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation werden der Bewertung zugrunde gelegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist in der Studie EMPOWER-Cervical 1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) (Im Folgenden: Chemotherapie).

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UE (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Spezifische UE

Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor.

Weitere spezifische UE

Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung zu Cemiplimab liegen aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 Ergebnisse von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Die Symptomatik wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergibt sich für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen, der auf einer statistisch signifikanten Verminderung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie auf überwiegenden Vorteilen bei spezifischen UE basiert.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie EMPOWER-Cervical 1.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30) wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UE weisen aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial.

Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten allerdings rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Daher ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Unsicherheit wird jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in dieser Patientengruppe bzw. im Vergleich zu einer Best-Supportive-Care vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt
- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor, in der Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) verglichen wird. Diese Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich für Cemiplimab Vorteile gegenüber Chemotherapie.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Vorteile bei spezifischen UE.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) fest.

Patientengruppe b)

Für die Gruppen der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiGs zugrunde gelegt, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz führt zu Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen. Methodisch wäre die vom IQWiG genutzte Inzidenz eine geeignetere Ausgangsbasis. Es ist zu berücksichtigen, dass auch die Anzahl der Patientinnen der Berechnung des IQWiGs mit Unsicherheiten behaftet ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Cemiplimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da das Zervix-Karzinom ausschließlich bei Frauen vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).¹¹

Für nab-Paclitaxel, Pembrolizumb, Pemetrexed, Vinorelbin, Ifosfamid, Irinotecan und Topotecan besteht keine Zulassung bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Wirkstoffe zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms legt der G-BA die entsprechenden Angaben zur Dosierung in der S3-Leitlinie¹² zugrunde. Für Ifosfamid wurde die Fachinformation als Berechnungsgrundlage herangezogen. Der Dosierung von Ifosfamid (1,2 g – 2,4 g/m² KOF an Tag 1-5 eines 21-Tage- oder 28-Tage-Zyklus) wurde die gebräuchlichste Dosierung für eine Monotherapie zugrunde gelegt. Die Dosierungen von Irinotecan (1 x 125 mg/m² KOF alle 7 Tage), Nab-Paclitaxel (125 mg/m² KOF an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage Zyklus), Pembrolizumab (200 mg alle 21 Tage), Pemetrexed (500 mg/m² KOF alle 21 Tage) Topotecan (1 x 1,5 mg/m² KOF an Tag 1 - 5 pro 21-Tage-Zyklus) und Vinorelbin (30 mg/m² KOF an Tag 1 + 8 eines 21-Tage Zyklus) entsprechen den Angaben der S3-Leitlinie Zervixkarzinom¹².

¹¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

¹² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Patientenpopulation a)				
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
<i>Ifosfamid + Mesna</i>				
Ifosfamid	1 x an Tag 1 - 5 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 oder 17,4	5	65,0 oder 87,0
Mesna	3 x an Tag 1 - 5 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 oder 17,4	5	65,0 oder 87,0
Irinotecan	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
nab-Paclitaxel	1 x an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Topotecan	1 x an Tag 1-5 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Vinorelbin	1 x an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Patientenpopulation b)				
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin /Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
<i>Ifosfamid + Mesna</i>					
Ifosfamid	1200 mg/m ² – 2400 mg/m ² = 2112 mg – 4224 mg	2 112 mg	1 x 1000 mg + 1 x 2000 mg	65,0 – 87,0	65,0 – 87,0 x 1000 mg + 65,0 – 87,0 x 2000 mg
		4224 mg	1 x 5000 mg		65,0 – 87,0 x 5000 mg
Mesna (i.v.)	240 mg/m ² – 480 mg/m ² = 422,4 mg – 844,8 mg	3 x 422,4 mg	3 x 2 x 400 mg	65,0 – 87,0	390 – 522 x 400 mg
		3 x 844,8 mg	3 x 3 x 400 mg		585 – 783 x 400 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Irinotecan	125 mg/m ² = 220 mg	220 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
nab-Paclitaxel	125 mg/m ² = 220 mg	220 mg	3 x 100 mg	52,2	156,6 x 100 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m ² = 880 mg	880 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Topotecan	1,5 mg/m ² = 2,64 mg	2,64 mg	1 x 3 mg	87	87 x 3 mg
Vinorelbin	30 mg/m ² = 52,8 mg	52,8 mg	1 x 50 mg 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg 34,8 x 10 mg
Patientenpopulation b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Patientenpopulation a)					
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5.148,68 €	2,00 €	498,43 €	4648,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ifosfamid 1 g	1 INF	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Ifosfamid 2 g	1 INF	80,24 €	2,00 €	3,27 €	74,97 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
Mesna 400 mg	50 AMP	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,94 €	2,00 €	71,20 €	500,74 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	517,04 €	2,00 €	24,00 €	491,04 €
Topotecan 3 mg	1 IFK	236,46 €	2,00 €	21,37 €	213,09 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Patientenpopulation b)					
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5.148,68 €	2,00 €	498,43 €	4648,25 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: AMP = Ampullen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Pemetrexed							
17,4 Zyklen							
Dexamethason ¹³ 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	72,14 €
	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €		4,74 €
Folsäure ¹⁴ 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 ¹³ 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsteuer“, wird zur

¹³ Festbetrag

¹⁴ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu

bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung

des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	20. September 2023 4. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Vom 19. Oktober 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 08.11.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab in der Fassung des Beschlusses vom 20. Januar 2022 zu dem Anwendungsgebiet „für die Behandlung von erwachsenen Patienten 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“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cemiplimab

Beschluss vom: 19. Oktober 2023

In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023

BAnz AT 22.11.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. November 2022):

Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Oktober 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- d) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁵

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil in den Symptomskalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteil im Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE). Im Detail Vorteile in spezifischen UE.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie EMPOWER-Cervical 1: Cemiplimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Gemcitabin, Irinotecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vinorelbin (im Folgenden: Chemotherapie).

Relevante Teilpopulation: Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Irinotecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vinorelbin ausgewählt worden war, das heißt, Gemcitabin wurde aus der Analyse ausgeschlossen.

Studiendesign: offene RCT

Datenschnitt: 4. Januar 2021

¹⁵ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-36) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	196	12,7 [8,9; 15,2] 119 (60,7)	183	8,0 [7,0; 9,7] 131 (71,6)	0,68 [0,53; 0,87] 0,003 ^c AD = + 4,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
	196	2,8 [2,3; 3,9] 160 (81,6)	183	2,9 [2,7; 3,7] 165 (90,2)	0,77 [0,62; 0,97] 0,0245 AD = - 0,1 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e					
Fatigue	196	2,8 [1,7; 3,2] 111 (56,6)	183	2,0 [1,7; 2,9] 97 (53,0)	0,82 [0,62; 1,09] 0,160 ^f
Schmerzen	196	4,3 [2,9; 5,8] 85 (43,4)	183	2,8 [1,8; 2,9] 91 (49,7)	0,63 [0,47; 0,86] 0,003 ^f AD = + 1,5 Monate
Übelkeit und Erbrechen	196	7,8 [6,3; 12,0] 70 (35,7)	183	3,0 [1,8; 5,2] 82 (44,8)	0,44 [0,31; 0,61] <0,001 ^f AD = + 4,8 Monate
Dyspnoe	196	7,6 [5,7; 19,3] 69 (35,2)	183	5,9 [4,4; 9,9] 62 (33,9)	0,75 [0,52; 1,07] 0,107 ^f
Schlaflosigkeit	196	4,4 [3,2; 8,0] 78 (39,8)	183	4,3 [2,9; 7,0] 70 (38,3)	0,81 [0,58; 1,12] 0,195 ^f

Appetitlosigkeit	196	5,7 [4,2; 8,4] 80 (40,8)	183	3,1 [2,6; 4,4] 84 (45,9)	0,58 [0,42; 0,80] <0,001 ^f AD = + 2,6 Monate
Verstopfung	196	8,2 [5,7; 10,1] 74 (37,8)	183	4,4 [3,1; 7,0] 65 (35,5)	0,72 [0,51; 1,01] 0,055 ^f
Diarrhö	196	8,4 [7,1; 18,0] 58 (29,6)	183	8,8 [5,6; n. b.] 48 (26,2)	0,82 [0,56; 1,22] 0,323 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g					
Globaler Gesundheitsstatus	196	5,8 [4,4; 7,1] 87 (44,4)	183	3,5 [2,8; 4,4] 84 (45,9)	0,75 [0,55; 1,03] 0,071 ^f
körperliche Funktion	196	6,2 [5,3; 10,5] 89 (45,4)	183	4,1 [2,9; 4,8] 83 (45,4)	0,62 [0,45; 0,85] 0,003 ^f AD = + 2,1 Monate
Rollenfunktion	196	4,3 [2,8; 8,3] 91 (46,4)	183	2,8 [1,8; 3,5] 89 (48,6)	0,62 [0,46; 0,85] 0,002 ^f AD = + 1,5 Monate
emotionale Funktion	196	7,3 [5,6; 13,8] 68 (34,7)	183	5,3 [3,5; 7,1] 64 (35,0)	0,72 [0,50; 1,02] 0,062 ^f
kognitive Funktion	196	5,6 [3,1; 7,2] 90 (45,9)	183	3,2 [2,9; 5,2] 72 (39,3)	0,85 [0,62; 1,16] 0,285 ^f
soziale Funktion	196	5,8 [4,4; 11,3] 76 (38,8)	183	4,2 [2,9; 5,7] 78 (42,6)	0,65 [0,47; 0,91] 0,009 ^f AD = + 1,6 Monate

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie		Cemiplimab vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^h					
	195	0,6 [0,4; 0,7] 173 (88,7)	172	0,2 [0,1; 0,3] 152 (88,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^h					
	195	n. e. [13,6; n. b.] 56 (28,7)	172	n. e. [7,8; n. b.] 52 (30,2)	0,77 [0,53; 1,14] 0,189 ⁱ
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	195	7,2 [4,8; 13,8] 94 (48,2)	172	3,6 [1,9; 11,6] 87 (50,6)	0,69 [0,52; 0,94] 0,017 ⁱ AD = + 3,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	195	n. e. 20 (10,3)	172	n. e. 8 (4,7)	1,59 [0,69; 3,68] 0,275 ⁱ
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE					
	keine Daten				
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	keine geeigneten Daten				
weitere spezifische UE					
Übelkeit (PT, UEs)	195	n. e. 42 (21,5)	172	7,8 [5,3; n. b.] 66 (38,4)	0,43 [0,29; 0,64] <0,001 ⁱ
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	195	n. e. 2 (1,0)	172	n. e. 17 (9,9)	0,09 [0,02; 0,40] <0,001 ⁱ
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC,	195	n. e. 10 (5,1)	172	n. e. 1 (0,6)	7,52 [0,96; 58,87] 0,024 ⁱ

schwere UEs; CTCAE-Grad ≥ 3)					
<p>a) Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c) HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) und der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt).</p> <p>d) Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D) vom 18. April 2023.</p> <p>e) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f) HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom). Diskrepante Angaben zwischen Methodikteil und Ergebnistabellen dazu, ob auch nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) stratifiziert wurde.</p> <p>g) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h) Progressionsereignisse der zugrunde liegenden Erkrankung wurden nicht als UE erfasst.</p> <p>i) HR und KI: unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

und

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

zusammen ca. 380 – 1 450 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Cemiplimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	80 879,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ifosfamid	
Ifosfamid	10 528,74 € - 14 604,69 € (21-Tage-Zyklus) oder 7 866,30 € - 10 911,55 € (28-Tage-Zyklus)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: <i>Mesna</i>	1 345,30 € - 2 017,95 € (21-Tage-Zyklus) oder 1 005,11 € - 1 507,66 € (28-Tage-Zyklus)
Irinotecan	26 088,55 €
Nab-Paclitaxel	63 817,63 €
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	17 088,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	118,49 € - 156,20 €
Topotecan	18 538,83 €
Vinorelbin	5 686,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65,0 oder 87,0	6 500 € oder 8 700 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €

Nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	80 879,55 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

– Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Oktober 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT BAnz AT 22.11.2023 B4 (<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. April 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Cemiplimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt) - Ge



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cemiplimab
- **Handelsname:** Libtayo
- **Therapeutisches Gebiet:** Zervixkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-05-01-D-931)

Modul 1

(PDF 497,98 kB)

Modul 2

(PDF 359,25 kB)

Modul 3D

(PDF 856,14 kB)

Modul 4D

(PDF 10,41 MB)

Modul 4 Anhang 4G

(PDF 208,26 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,35 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/951/>

01.08.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt) - GBA Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (Libtayo)

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinhaltigen Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,83 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 138,40 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2023
 - Mündliche Anhörung: 11.09.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cemiplimab - 2023-05-01-D-931*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 Verfo wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.09.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.09.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. September 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cemiplimab**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	18.08.2023
Seagen Germany GmbH	11.08.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	22.08.2023
vfa -Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2023
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie	23.08.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Eheberh	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kienitz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Santos Capelo	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Nindl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Seagen Germany GmbH						
Hr. Dr. Rosé	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Rancea	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Dr. Matheiwetz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Pilz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa -Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie						
Hr. Dr. Grabowski	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	18. August 2023
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 1601, Projekt: A23-36) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Libtayo® (Cemiplimab) für das folgende Anwendungsgebiet: „LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ (Sanofi 2023b).</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Vorangestellte Zusammenfassung2. Einleitung zur Stellungnahme3. BSC ist keine ZVT-Option für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie4. Cemiplimab zeigt einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen5. Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p>1. Vorangestellte Zusammenfassung:</p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen und weiter unten im Detail kommentiert.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zeigt Cemiplimab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Analysen aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht zu Projekt A23-36, einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Therapie nach ärztlicher Maßgabe gemäß aktuellem G-BA Beschluss vom 02.02.2023 zum Wettbewerbsverfahren zu Pembrolizumab im Zervixkarzinom (G-BA 2023b). Demnach ist BSC nicht Teil der ZVT im AWG von Cemiplimab.</p> <p>Diese Bewertung basiert auf den folgenden Argumenten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Cemiplimab zeigt einen statistisch signifikanten Zusatznutzen anhand von Endpunkten in allen Kategorien der Patientenrelevanz:• Eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patientinnen• Teils erhebliche Verbesserungen in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität• Diesen positiven patientenrelevanten Ergebnissen stehen keine negativen Effekte in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber. <p>Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im Anwendungsgebiet (AWG) wird die laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1) herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none">- Der Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wird anhand der Studie R2810-ONC-1676 über einen direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer Chemotherapie (CTx) nach ärztlicher Maßgabe mit	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin jeweils als Monotherapie geführt.</p> <p>-</p> <p>2. Einleitung zur Stellungnahme:</p> <p>Für die Zweitlinienbehandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms stehen bislang medikamentöse Mono- und Kombinationstherapien im Off-Label-Use zur Verfügung, für die es bislang keine Daten aus RCTs im vorliegenden AWG gibt und von denen bislang keine Therapie einen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber einer <i>Best Supportive Care</i> (BSC) Therapie gezeigt hat (AWMF 2022; Bousios 2016; McLachlan 2017).</p> <p>Für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie als Folgebehandlung empfohlen. Als mögliche Therapieoptionen werden in der S3-Leitlinie folgende Wirkstoffe empfohlen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder als weitere Option Pembrolizumab bei Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (AWMF 2022). Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage spricht die Leitlinie jedoch für keine der aufgeführten Therapieoptionen eine bevorzugte Empfehlung aus. Das Fehlen einer evidenzbasierten, zugelassenen Zweitlinienbehandlung für erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie verdeutlicht in diesem Anwendungsgebiet den hohen therapeutischen Bedarf gerade für eine zielgerichtete Therapieoption.</p> <p>Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht die erste zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die spezifisch für die Behandlungssituation eines rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab für die betroffenen Patientinnen begründet sich in den statistisch signifikanten Vorteilen in allen patientenrelevanten Kategorien.</p> <p>Basierend auf der direkt vergleichenden Phase III-Studie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1) weist Cemiplimab gegenüber der ZVT "Therapie nach ärztlicher Maßgabe" erhebliche Vorteile im Gesamtüberleben sowie zum Teil erhebliche statistisch signifikante Vorteile in den Bereichen Morbidität, dem Erhalt und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf, die zu einer Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber einer "Therapie nach ärztlicher Maßgabe" führen.</p> <p>Das therapeutische Spektrum für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Zweitlinientherapie wird durch Cemiplimab als einzige zugelassene Therapie zudem maßgeblich und nachhaltig erweitert.</p> <p>3. BSC ist keine ZVT-Option für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie:</p> <p>BSC ist keine adäquate ZVT-Option im Anwendungsgebiet, da es eine eindeutige Empfehlung aus S3-Leitlinien für den patientenindividuellen Einsatz von verschiedenen Wirkstoffen gibt (AWMF 2022). Die S3-Leitlinie führt die folgenden Wirkstoffe als Monotherapien als mögliche Optionen für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Anwendungsgebiet auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nab-Paclitaxel • Vinorelbin • Ifosfamid • Topotecan 	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed • Irinotecan • Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) <p>Somit liegen Empfehlungen für aktive Therapieoptionen vor, die auch den Versorgungskontext in Deutschland widerspiegeln. BSC ist per Definition keine aktive Therapie mehr und somit jeglichem aktiven Therapieansatz untergeordnet.</p> <p>Am 14. Oktober 2021 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt (G-BA 2021). Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs zur ZVT bestätigte der G-BA, dass die vorgenannten Therapieoptionen geeignete Wirkstoffe für eine Behandlung nach ärztlicher Maßgabe im Anwendungsgebiet sind. Ursprünglich wurde neben der Therapie nach ärztlicher Maßgabe auch BSC für die Patienten als ZVT bestimmt, für die keine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt.</p> <p>Im Mai 2023 hat der G-BA im laufenden Cemiplimab Verfahren die ZVT geändert und BSC als ZVT für das gesamte AWG festgelegt. Die Änderung der ZVT durch den G-BA geht auf das Urteil des Bundessozialgerichts (BSG) vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) zurück. Darin erläutert das BSG, dass 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nicht in Betracht kommen (BSG 2023). Der G-BA hat diese Entscheidung kritisiert und dabei in seiner Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung „Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln“ unter anderem explizit auf das Verfahren im Zervixkarzinom verwiesen (G-BA 2023a).</p>	<p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nab-Paclitaxel – Vinorelbin – Ifosfamid – Topotecan – Pemetrexed – Irinotecan – Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best-Supportive-Care <p>[...]</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Inkrafttreten des Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVVG) am 27. Juli 2023 wurde klargestellt, dass der G-BA bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie „auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde“ abzustellen habe (§ 6 Abs. 2 Satz 2, AM-NutzenV) (BMJ 2022). Daher kann der G-BA als ZVT auch „ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln (Off-Label-Use) bestimmen, wenn [...] diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt“ (§ 6 Abs. 2 Satz 3, AM-NutzenV). Entsprechend wurde der § 35a Abs. 1 Satz 8 Nummer 2 SGB V dahingehend aktualisiert, dass „der G-BA als ZVT eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen kann“.</p> <p>Diese Klarstellung der ZVT durch das ALBVVG ist auf das AWG von Cemiplimab anzuwenden. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden AWG stellt der Einsatz der Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) im Off-Label-Use den Therapiestandard dar. Diese Wirkstoffe stellen somit die geeignete ZVT dar.</p> <p>Demensprechend wird im weiteren Stellungnahmeverfahren davon ausgegangen, dass die ursprünglich vom G-BA bestimmte und im Beratungsgespräch vom 14. Oktober 2021 dargelegte ZVT wieder in Kraft getreten und somit für das weitere Verfahren maßgeblich ist.</p> <p>Wie im Dossier bereits ausgeführt, wird lediglich eine einzige Änderung seitens Sanofi an der ZVT vorgenommen, die sich aus dem Wettbewerbsverfahren zu Pembrolizumab im Zervixkarzinom für Patientengruppe b) ergibt. Im Therapiegebiet des Zervixkarzinoms hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 1 SGB V den Wirkstoff</p>	<p>der Patientin mit Zervixkarzinom“² bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien^{2,3} zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3- Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.^{4,5,6,7,8,9,10} Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.</p> <p>Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pembrolizumab (Keytruda®) im Beschluss vom 02.02.2023 bewertet. Das AWG, das diesem Beschluss zugrunde liegt, lautet gemäß Fachinformation (MSD 2022):</p> <p>Keytruda® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) \geq 1) angezeigt.</p> <p>Die ZVT für das AWG von Pembrolizumab (Keytruda®) wurde durch den G-BA für die folgenden zwei Patientengruppen a) und b) bestimmt, wobei die ZVT für Patientengruppe b) nach einer Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA am 26. April 2022 angepasst wurde (G-BA 2023b):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS \geq 1 exprimieren; Erstlinie <ul style="list-style-type: none"> A. Therapie nach ärztlicher Maßgabe b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS \geq 1 exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt <ul style="list-style-type: none"> B. Therapie nach ärztlicher Maßgabe <p>Für Patientengruppe b) ist BSC somit laut G-BA nicht Teil der ZVT. Der G-BA begründet dies in den Tragenden Gründen zu Pembrolizumab wie folgt: „Ausgehend vom vorliegenden Anwendungsgebiet, welches die Behandlung mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Pembrolizumab und einer Chemotherapie, mit oder ohne Bevacizumab, vorsieht, wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen im Anwendungsgebiet eine weitere antineoplastische Therapie regelhaft in Frage kommt. Daher wird eine BSC nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen (G-BA 2023b).“</p>	<p>Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patientengruppe b) entspricht nach Auffassung von Sanofi bis auf die Einschränkung auf PD-L1 exprimierende Tumore dem AWG von Cemiplimab. Die Wirkstoffe Pembrolizumab und Cemiplimab entsprechen der gleichen Wirkstoffklasse von rekombinanten monoklonalen Antikörpern vom Typ Immunglobulin-G4 (IgG4), die an den Programmed cell death protein-1 (PD-1)-Rezeptor der T-Lymphozyten (T-Zellen) binden (MSD 2022; Sanofi 2023b).</p> <p>Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) Kap. 5, § 6, Abs. 5, ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche ZVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten (G-BA 2023c). Die Festlegung der ZVT bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) erfolgte mit dem G-BA Beschluss vom 02.02.2023 und damit zu einem späteren Zeitpunkt als die Bestimmung der ZVT im AWG von Cemiplimab durch das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 am 14. Oktober 2021.</p> <p>Aus den genannten Gründen folgt Sanofi der Festlegung der ZVT aus dem Beschluss vom 02.02.2023 für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auch für das AWG von Cemiplimab und macht insoweit von der Möglichkeit Gebrauch, von der im vorgenannten Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegten ZVT begründet abzuweichen, um sich auf eine später von Seiten des G-BA festgesetzte ZVT zu beziehen.</p> <p>Auch aus zulassungsrechtlicher Sicht kann BSC nicht Teil der ZVT sein. Da Cemiplimab selbst eine antineoplastische Therapie ist, umfasst das AWG von Cemiplimab nur Patientinnen, die einen Therapiewunsch haben. Patientinnen, die keine antineoplastische Zweitlinientherapie wünschen, sind nicht von der Zulassung abgedeckt. Ein Studiendesign, in dem BSC als Therapie im Kontrollarm bei Patientinnen mit Therapiewunsch gegeben wird, wäre somit ethisch nicht vertretbar und würde daher seitens einer Ethikkommission kein zustimmendes Votum erhalten.</p>	<p>vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP -Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen³. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.</p> <p>Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.</p> <p>Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen ohne Therapiewunsch können demnach auch nicht in Zulassungsstudien im AWG von Cemiplimab eingeschlossen werden.</p> <p>Somit wird folgende ZVT als relevant für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im Anwendungsgebiet betrachtet:</p> <p>Für Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe die ZVT.</p> <p>Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden im Rahmen einer klinischen Studie folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nab-Paclitaxel • Vinorelbin • Ifosfamid • Topotecan • Pemetrexed • Irinotecan • Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) <p>Eine Teilpopulation, für die BSC die geeignete Behandlungsoption wäre, wird basierend auf den vorstehend dargelegten Gründen nicht als Teil des Anwendungsgebiets von Cemiplimab betrachtet. BSC ist somit kein Teil der ZVT.</p>	<p>Bevacizumab kommt aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b). Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>³ Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023</p> <p>⁴ Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5.</p> <p>⁵ Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43.</p> <p>⁶ Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>⁷ Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>⁸ Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>⁹ Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i>, 1997. 15(2): p. 625-31.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>¹⁰ Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(17): p. 1470-1478.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist</u></p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AMNutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich.</p> <p>Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervival 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Cemiplimab zeigt einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen:</p> <p>Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase III-Studie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1). In der Studie EMPOWER-Cervical 1 wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab gegenüber einer Chemotherapie (CTx) nach ärztlicher Maßgabe, bestehend aus Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin und Vinorelbin bewertet. Bei den Analysen zur Ableitung des Zusatznutzens wurden Patientinnen, die vor der Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden, nicht berücksichtigt, da Gemcitabin vom G-BA für eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe nicht als geeigneter Komparator im Rahmen einer klinischen Studie erachtet wurde. Mit der Studie EMPOWER-Cervical 1 steht somit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA initial benannten ZVT für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im AWG zur Verfügung.</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab wurde zum einen der 2. Datenschnitt vom 04. Januar 2021 herangezogen und dargestellt, der einen</p>	<p>Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p> <p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist,</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>umfassenden Datensatz aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) im Rahmen des Zulassungsprozesses eine zusätzliche Analyse mit Datenschnitt vom 04. Januar 2022 vorgelegt. Für diesen zusätzlichen, 3. Datenschnitt (04. Januar 2022) liegen Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates und Nebenwirkungen vor. Da die Ergebnisse des 3. Datenschnitts insbesondere die reiferen Mortalitätsdaten beinhalten, die relevant für die Zulassung durch die EMA waren, wurden diese Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Endpunkte, die im 3. Datenschnitt statistisch signifikante Ergebnisse zeigten, wiesen diese auch bereits im 2. Datenschnitt auf. Ferner zeigt sich die Relevanz der Mortalitätsdaten des 3. Datenschnitts für die Zulassung auch durch die Aufnahme der Daten in den EPAR und der Erwähnung der Ergebnisse in der Fachinformation.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben (<i>overall survival, OS</i>) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab im Vergleich gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für den 3. Datenschnitt vom 04. Januar 2022 (HR 0,63; 95 %-KI [0,50; 0,79]), was einem erheblichen Zusatznutzen entspricht. Ein statistisch signifikanter Vorteil im OS zeigte sich bereits für den 2. Datenschnitt vom 04. Januar 2021 (HR 0,68; 95 %-KI [0,53; 0,87]).</p> <p>Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival, PFS</i>) der Studie R2810-ONC-1676 zeigte sich im Behandlungsverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,77; 95 %-KI [0,62; 0,97]), was einem geringen Zusatznutzen entspricht.</p> <p>Für die Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des <i>Quality of Life Questionnaire Core 30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30</i>) konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse</p>	<p><u>und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie EMPOWER-Cervical 1 vorgelegt.</p> <p>In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden erwachsene Patientinnen mit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik Erschöpfung / Fatigue ist Cemiplimab in den betrachteten Aspekten - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung - der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe statistisch signifikant überlegen.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatiken Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe sowohl für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.</p> <p>Hinsichtlich der Symptomatik Dyspnoe, Obstipation und der nicht zugeordneten Domäne Finanzielle Probleme liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.</p> <p>Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte über EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der ZVT deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Bei der Betrachtung der Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), konnten ebenfalls mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Zeit bis zur</p>	<p>rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. In den Studienarmen wurde Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (im Folgenden: Chemotherapie) verglichen. Die Patientinnen mussten eine Vortherapie mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab erhalten haben, welche aufgrund von Krankheitsprogression oder Toxizität beendet wurde. Patientinnen, die nicht für eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab geeignet waren, eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab abgelehnt haben oder keinen Zugang zu einer Behandlung mit Bevacizumab hatten, konnten eingeschlossen werden. Bei den Patientinnen musste ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 bestehen, was einem guten Allgemeinzustand entspricht. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen.</p> <p>Die abgeschlossene Studie wurde von 2017 - 2023 in 97 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika durchgeführt.</p> <p>Insgesamt wurden in die beiden Studienarme 608 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Cemiplimab und in den Kontrollarm mit Chemotherapie wurden jeweils 304 Patientinnen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verbesserung zugunsten von Cemiplimab nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).</p> <p>Hinsichtlich der Physischen Funktion und der Rollenfunktion ist Cemiplimab in allen betrachteten Aspekten - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung - der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe statistisch signifikant überlegen.</p> <p>Hinsichtlich der sozialen Funktion liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.</p> <p>Hinsichtlich der emotionalen Funktion und globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung wie auch Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.</p> <p>Hinsichtlich der kognitiven Funktion liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.</p> <p>Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p>	<p>aufgeteilt. Dabei wurde der Wirkstoff für eine Monotherapie vor der Randomisierung festgelegt. Es wurde dabei stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom/adenosquamöses Karzinom) geografischer Region (Nordamerika vs. Asien vs. Rest der Welt), Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und Vortherapie mit Bevacizumab (ja vs. nein).</p> <p>Cemiplimab wurde in der EMPOWER-Cervical 1 entsprechend der Fachinformation zu 350 mg in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Monotherapien der Chemotherapeutika, die für die hier vorliegende Indikation nicht zugelassen sind, ergibt sich keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und die Dosierung aus den Fachinformationen. Pemetrexed wurde zu 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Vinorelbin wurde zu 30 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus dosiert. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Pemetrexed und Vinorelbin entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom. Irinotecan wurde zu 100 mg/m² KOF 1x pro Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer 10-14 tägigen Therapiepause gegeben (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m² KOF). Die Leitlinie sieht eine wöchentliche Gabe von 125 mg/m² KOF vor. Topotecan wurde in der Dosierung 1 mg/m² KOF an Tag 1-5 eines dreiwöchigen Zyklus eingesetzt, wobei die Leitlinie eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für den Verträglichkeitsendpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab im Vergleich zur ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe bereits für den 2. Datenschnitt vom 04. Januar 2021 (HR 0,69; 95 %-KI [0,52; 0,94]). Dieser Vorteil zeigte sich ebenfalls beim 3. Datenschnitt vom 04. Januar 2022 (HR 0,69; 95%-KI [0,52; 0,93]). In den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigte sich weder ein geringerer noch größerer Nutzen von Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe. Bei der Betrachtung der Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) und des bevorzugten Begriffs (<i>preferred term</i>, PT), welche nicht gesondert zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, zeigte sich in der Gesamtschau ein vorteilhaftes Bild für Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich demnach unter Berücksichtigung dieser Vorteile sowie des bekannten und vorteilhaften Verträglichkeitsprofils von Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p>5. Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der ZVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, basierend auf den Ergebnissen der direkt vergleichenden Studie EMPOWER Cervical 1 ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Der insgesamt erhebliche Zusatznutzen von Cemiplimab begründet sich darin, dass in allen Kategorien der Patientenrelevanz, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab gegenüber der ZVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe</p>	<p>Dosis von 1,5 mg/m² KOF im gleichen Intervall vorsieht. Irinotecan und Topotecan wurden in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt, als in der Leitlinie beschrieben wurde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurden.</p> <p>Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, bis zum Therapieabbruch aufgrund von eigener oder ärztlicher Entscheidung oder bis zum vorgesehenen Studienende von bis zu 96 Wochen behandelt. Laut Studienprotokoll können Patientinnen aus dem Vergleichsarm bzw. Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm deren Behandlung noch nicht abgeschlossen war, nach Studienende Cemiplimab bis zu einem Maximum von 96 Wochen im Rahmen einer Cemiplimab-Verlängerungsphase erhalten.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Datenschnitte</p> <p>Für die Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden insgesamt 3 Datenschnitte durchgeführt:</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegen, die zum Teil und insbesondere beim Gesamtüberleben, dem wichtigsten Endpunkt bei onkologischen Erkrankungen, das Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzens erreichen.</p> <p>Die herangezogene Studie ist methodisch hochwertig und weist auf Studienebene ein geringes Verzerrungspotential auf. Die im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereichten zusätzlichen Auswertungen und Daten ändern nichts am Ausmaß des Zusatznutzens sowie an der Aussagekraft und Ergebnissicherheit.</p>	<ul style="list-style-type: none">- Datenschnitt vom 31.08.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 238 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom- 3. Datenschnitt vom 04.01.2022: nicht präspezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrates und Nebenwirkungen <p>Nach dem 2. Datenschnitt wurde die Studie auf Empfehlung des Unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC), aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers vorzeitig beendet. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden im Anschluss als primäre Analyse festgelegt und wurden zur Ableitung des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation im Dossier dargestellt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, der 2. Datenschnitt wird im Folgenden zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.</p> <p>Der 3. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte im Rahmen des Zulassungsprozesses, wobei der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass dieser Datenschnitt nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde. Die Ergebnisse des 3.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitts werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Für den 1. Datenschnitt wurden im Dossier keine Auswertungen vorgelegt.</p> <p><i>Relevante Teilpopulation</i></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor. In der Studie wurden die Patientinnen der Gesamtpopulation mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin behandelt. Patientinnen, für die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, sind in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden, mit der ursprünglich im Beratungsgespräch durch den G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) war Gemcitabin nicht enthalten. Einen weiteren Grund für den Ausschluss von Gemcitabin benennt der pharmazeutische Unternehmer mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie für das Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in der Indikation metastasiertes</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zervixkarzinom mit Beschluss vom 2. Februar 2023. In diesem Beschluss hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom nach einer Erstlinienchemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, auch eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer ist bei der Dossiererstellung und in seiner schriftlichen Stellungnahme davon ausgegangen, dass mit dem Inkrafttreten des ALBVVG die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch bzw. dem Pembrolizumab Beschluss vom 2. Februar 2023 seiner Ansicht nach wieder maßgeblich ist. Die vorgelegte Teilpopulation beinhaltet 196 Patientinnen im Interventionsarm und 183 Patientinnen im Chemotherapie-Arm (Pemetrexed: n = 111; Topotecan: n = 21; Irinotecan: n = 19; Vinorelbin: n = 32). Diese Teilpopulation der Patientinnen der Studie EMPOWER-Cervical 1 (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewertet.</p> <p><i>Limitation der Studie; Vorbehandlung mit Bevacizumab</i></p> <p>Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab aufgrund von Kontraindikationen wie einem inakzeptablen Risiko einer Fistelbildung, schlecht kontrollierter Hypertonie, einer Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien, aber auch die Ablehnung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin. Für einen großen Teil der Patientinnen bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor, es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich der Anteil zwischen Teil- und Gesamtpopulation relevant unterscheidet. Insgesamt wurde somit ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen nicht entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen vorbehandelt. Dies stellt eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 als Vergleichstherapie durchgeführte „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin“ umfasst mehrere Behandlungsoptionen, die auch von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umfasst sind. Der einzige Unterschied besteht in der Behandlung mit Gemcitabin, die nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Die in der Studie durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe entspricht der Maßgabe, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung stehen sollte. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu der Teilpopulation, für die Patientinnen ausgeschlossen worden sind, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, entsprechen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht die Vergleichstherapie der Studie EMPOWER-Cervical 1 einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation werden der Bewertung zugrunde gelegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie EMPOWER-Cervical 1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) (Im Folgenden: Chemotherapie). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung zu Cemiplimab liegen aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 Ergebnisse von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p> <p>Die Symptomatik wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergibt sich für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und 16 soziale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p>Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen, der auf einer statistisch signifikanten Verminderung von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie auf überwiegenden Vorteilen bei spezifischen UE basiert. In der Gesamtschau stellt der G-BA für Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisiertem,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>multizentrischen, kontrollierten Studie EMPOWER-Cervical 1.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30) wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft.</p> <p>Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UE weisen aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial. Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten allerdings rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Daher ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Unsicherheit wird</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in dieser Patientengruppe bzw. im Vergleich zu einer Best-Supportive-Care vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG führt einen ergänzenden Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1 auf. Darin wird festgehalten, dass sich aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 die folgenden Ergebnisse ergeben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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]) 	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie EMPOWER-Cervical 1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) (Im Folgenden: Chemotherapie). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) <p>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.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die auftragsgemäße Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 durch das IQWiG zeigt die hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Cemiplimab im Anwendungsgebiet.</p> <p>Das IQWiG bestätigt in der Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1, dass die Ergebnisse der Überprüfung einen eindeutigen Zusatznutzen von Cemiplimab in allen Kategorien zeigen.</p> <p>Die Bewertung des IQWiG bzgl. der Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) sind aus Sicht von Sanofi aus folgenden Gründen nicht sachgerecht:</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Dossier für die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Das Konfidenzintervall schließt für die SOC Leber- und Gallenerkrankungen schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3] die 1 mit ein (7,52 [0,96; 58,87]) (Sanofi 2023a). • Der dazugehörige p-Wert des <i>Cox proportional-hazards model</i> ist 0,0546 (Sanofi 2023a), d.h. nicht statistisch signifikant. • Der p-Wert des <i>Cox proportional-hazards model</i> ist der relevante p-Wert bei der Betrachtung des Behandlungseffekts, der vom IQWiG herangezogene log-rank p-Wert ist dagegen nicht zur Beurteilung des Behandlungseffekts aus dem <i>Cox proportional-hazards model</i> geeignet. <p>Somit liegt kein statistisch signifikanter negativer Effekt vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Streichung des entsprechenden Spiegelstrichs bei der Aufzählung der Vorteile und Nachteile für Cemiplimab auf den Seiten 20, 27, 52 und 54, dass ein signifikanter Nachteil für Cemiplimab bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) vorliegt. Änderung des p-Werts in Tabelle 15: der p-Wert des <i>Cox proportional-hazards model</i> ist 0,0546. Das Ergebnis ist gemäß des p-Wert des <i>Cox proportional-hazards model</i> nicht signifikant.</p>	<p>Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt ein sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.</p>
S. I.26	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Dosierungen von Irinotecan und Topotecan in der Studie EMPOWER-Cervical 1 von den Empfehlungen der S3-Leitlinie abweichen. Irinotecan wird gemäß Leitlinie wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg/m² Körperoberfläche (KOF) angewendet, während in der Studie EMPOWER-Cervical 1 eine wöchentliche Gabe über 4 Wochen von 100 mg/m² KOF mit nachfolgend 2 Wochen Pause angewendet wurde (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m² KOF). Topotecan wird gemäß Leitlinie täglich für 5 Tage alle 3 Wochen mit einer Dosis von 1,5 mg/m² angewendet, während in der Studie eine Dosierung von 1 mg/m² täglich für 5 Tage alle 3 Wochen zum Einsatz kam (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 1,25 mg/m² KOF). Das bedeutet für beide Wirkstoffe jeweils eine niedrigere Dosierung in EMPOWER-Cervical 1 als in der S3-Leitlinie beschrieben. Das IQWiG führt weiter aus, dass nicht davon ausgegangen wird, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Cemiplimab wurde in der EMPOWER-Cervical 1 entsprechend der Fachinformation zu 350 mg in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Monotherapien der Chemotherapeutika, die für die hier vorliegende Indikation nicht zugelassen sind, ergibt sich keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und die Dosierung aus den Fachinformationen. Pemetrexed wurde zu 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Vinorelbin wurde zu 30 mg/m² KOF an Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus dosiert. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Pemetrexed und Vinorelbin entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom. Irinotecan wurde zu 100 mg/m² KOF 1x pro Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer 10-14 tägigen Therapiepause gegeben (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m² KOF). Die Leitlinie sieht eine wöchentliche Gabe von 125 mg/m² KOF vor. Topotecan</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurde.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Patientinnen mit rezidiviertem bzw. metastasiertem Zervixkarzinom stellen eine vulnerable Patientengruppe dar, deren Knochenmark aufgrund von Vorbehandlungen mit Radio(chemo)therapien und anderen Chemotherapien häufig bereits angegriffen ist. Zudem weisen die Patientinnen in vielen Fällen nephrologische Probleme aufgrund der Vortherapien auf. Da Topotecan hauptsächlich über die Niere verstoffwechselt wird, ist dies bei dem Einsatz von Topotecan in dieser Patientengruppe zu berücksichtigen. Im Versorgungsalltag wird Topotecan daher aufgrund seiner hämatotoxischen Wirkung klinischen Experten zufolge bei Therapiebeginn regelhaft zunächst in einer niedrigen Dosierung gegeben und kann im Therapieverlauf abhängig von der Wirkung und Verträglichkeit erhöht werden.</p> <p>In Studien konnte gezeigt werden, dass eine Dosisreduktion von Topotecan die Hämatotoxizität verbessert, während die Wirksamkeit erhalten bleibt. So wurde beispielsweise in einer Studie von Sehouli et al. die Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms mit Topotecan als Monotherapie untersucht (Sehouli 2008). In dieser Studie wurde eine Dosis von 1,25 mg/m² anstelle der von der US Food and Drug Administration (FDA) empfohlenen Dosis von 1,5 mg/m² gegeben. Die beobachtete mediane Gesamtüberlebenszeit von 17 Monaten lag deutlich über der Spanne von 8 bis 14 Monaten, die von anderen Phase-III-Topotecan-Studien berichtet wurde, in denen die Standarddosis von 1,5 mg/m² verwendet wurde. Dies</p>	<p>wurde in der Dosierung 1 mg/m² KOF an Tag 1-5 eines dreiwöchigen Zyklus eingesetzt, wobei die Leitlinie eine Dosis von 1,5 mg/m² KOF im gleichen Intervall vorsieht. Irinotecan und Topotecan wurden in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt, als in der Leitlinie beschrieben wurde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurden.</p> <p>[...]</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde als indirekter Beweis interpretiert, dass die Topotecan-Exposition sicher gesenkt werden kann, ohne die Tumorkontrolle zu beeinträchtigen, während das hämatologische Toxizitätsprofil deutlich verbessert wird (Sehouli 2008).</p> <p>Studien im Bereich des Zervixkarzinoms konnten zeigen, dass eine Dosierung von 1,0 mg/m² bei mit einer Radiotherapie vorbehandelten Patientinnen bereits mit signifikanten Toxizitäten einhergeht, während Patientinnen ohne vorherige Radiotherapie eine Dosierung von 1,0 mg/m² gut vertragen haben (Fiorica 2002).</p> <p>Für Patientinnen mit rezidiviertem bzw. metastasiertem Zervixkarzinom wird daher der Einsatz einer niedrigeren Dosierung von Topotecan mit 1,0 mg/m² als Monotherapie auch von vielen klinischen Experten und Fachgesellschaften als adäquat betrachtet.</p> <p>Irinotecan wird in Deutschland nach Aussage klinischer Experten nur äußerst selten eingesetzt. Daher hat die Dosierung von Irinotecan in der Studie EMPOWER-Cervical 1 keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse und Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.27	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>In der Nutzenbewertung des IQWiG wird darauf hingewiesen, dass gemäß der S3-Leitlinie Zervixkarzinom (AWMF 2022) Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie eine Therapie mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten sollen. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab (inakzeptables Risiko einer Fistelbildung; schlecht kontrollierter Hypertonie; Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien), der Verweigerung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin oder es bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Auf einen Großteil der Patientinnen traf der letztgenannte Grund zu. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Dies stellt aus Sicht des IQWiG eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, womit die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext daher eingeschränkt ist.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Abweichung in der Vorbehandlung mit Bevacizumab im Rahmen der Studie EMPOWER-Cervical 1 wurde gut begründet und stellt</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><i>Limitation der Studie; Vorbehandlung mit Bevacizumab</i></p> <p>Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab aufgrund von Kontraindikationen wie einem inakzeptablen Risiko einer Fistelbildung, schlecht kontrollierter Hypertonie, einer Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien, aber auch die Ablehnung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin. Für einen großen Teil der Patientinnen bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor, es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich der Anteil zwischen Teil- und Gesamtpopulation relevant unterscheidet. Insgesamt wurde somit ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen nicht</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine bewertungsrelevante Abweichung dar. Die Vorbehandlung mit Bevacizumab ist gemäß S3-Leitlinie eine Soll-Bedingung und sollte damit auch nicht als zwingend für die Behandlung der Patientinnen im AWG von Cemiplimab angesehen werden. Die Entscheidung für eine Bevacizumab Therapie wird immer auf patientenindividueller Basis und unter Abwägung der individuellen Risiken getroffen. Bei Patientinnen, die eine Vortherapie mit einer Chemotherapie erhalten haben, treten häufig Komorbiditäten (z.B. Fisteln oder Darmproblematik, Thrombosen, Embolien, nephrologische Probleme) und weitere Nebenwirkungen auf, die eine Kontraindikation für den Einsatz von Bevacizumab darstellen. Insbesondere Patientinnen mit einer vorherigen Radio(chemo)therapie weisen Komorbiditäten auf, welche Kontraindikationen für Bevacizumab sind.</p> <p>Gründe, die dazu führen, dass Patientinnen im AWG von Cemiplimab keine Bevacizumab Behandlung verabreicht wird, werden hinreichend von Sanofi in Modul 4 D des Dossiers aufgeführt. Aus Sicht von Sanofi reflektiert die Behandlung in der Studie EMPOWER-Cervical 1 daher trotz fehlender vorheriger Behandlung mit Bevacizumab bei rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation die Versorgungsrealität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext eingeschränkt ist, ist nicht korrekt und sollte daher gestrichen werden.</p>	<p>entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen vorbehandelt. Dies stellt eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.</p> <p>[...]</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.28	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>In der Nutzenbewertung zieht das IQWiG ausschließlich den 2. Datenschnitt vom 04.01.2021 (präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom) zur Bewertung aller Endpunkte heran. Das IQWiG merkt an, dass die Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 04.01.2022 nicht zur Bewertung herangezogen werden, da der 3. Datenschnitt nicht präspezifiziert war, sondern erst im Laufe des Zulassungsprozesses erfolgte und, wie im Dossier erwähnt, nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Sanofi betrachtet die verfügbaren Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 04.01.2022 (nicht präspezifizierte Analyse des Gesamtüberleben, der objektiven Ansprechrates und Nebenwirkungen) als relevant für die Nutzenbewertung. Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts beinhalten insbesondere die reiferen Mortalitätsdaten, die relevant für die Zulassung durch die EMA waren. Die Relevanz der Mortalitätsdaten des 3. Datenschnitts für die Zulassung zeigt sich durch die Aufnahme der Daten in den EPAR und der Erwähnung der Ergebnisse in der Fachinformation. Mit dem 3. Datenschnitt wurden bereits im 2. Datenschnitt sichtbare signifikante Unterschiede aufgrund der längeren Beobachtungszeit bestätigt. Daher sollten aus Sicht von Sanofi die Ergebnisse des 3.</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p>Datenschnitte</p> <p>Für die Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden insgesamt 3 Datenschnitte durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datenschnitt vom 31.08.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 238 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom - 2. Datenschnitt vom 04.01.2021: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom - 3. Datenschnitt vom 04.01.2022: nicht präspezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens, der objektiven Ansprechrates und Nebenwirkungen <p>Nach dem 2. Datenschnitt wurde die Studie auf Empfehlung des Unabhängigen Datenüberwachungskomitees (IDMC), aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie gemäß den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers vorzeitig beendet. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden im Anschluss als primäre Analyse festgelegt und wurden zur Ableitung des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation im Dossier dargestellt. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, der 2. Datenschnitt wird im Folgenden zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Datenschnitts bei der Nutzenbewertung durch das IQWiG berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Daten für das Gesamtüberleben, basierend auf dem 3. Datenschnitt, sind bei der Bestimmung des Zusatznutzens heranzuziehen, da diese Daten aus einem Datenschnitt stammen, der bei der EMA Zulassung Berücksichtigung fand und auch im EPAR berichtet wurde.</p>	<p>Der 3. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte im Rahmen des Zulassungsprozesses, wobei der pharmazeutische Unternehmer beschreibt, dass dieser Datenschnitt nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde. Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Für den 1. Datenschnitt wurden im Dossier keine Auswertungen vorgelegt.</p> <p>[...]</p>
S. I.33	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass keine Angaben zu verabreichten Folgetherapien in der in Modul 4 D vorgelegten Teilpopulation gemacht werden. Da laut aktueller S3-Leitlinie (AWMF 2022) bereits in der hier vorliegenden Indikation (Krankheitsprogression nach platinbasierter Chemotherapie) keine Therapie mit nachgewiesener Verbesserung des Gesamtüberlebens existiert, geht das IQWiG nicht davon aus, dass weitere Folgetherapien das Gesamtüberleben relevant beeinflussen. Daher bleiben die fehlenden Angaben zu Folgetherapien in der vorliegenden Situation aus Sicht des IQWiG ohne Konsequenz für die Bewertung.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Sanofi teilt die Ausführungen des IQWiG in der Nutzenbewertung, dass weitere Folgetherapien das Gesamtüberleben nicht relevant beeinflussen. Die verabreichten systemischen Folgetherapien</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Angaben zu Folgetherapien werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden für die Stellungnahme tabellarisch im Appendix zusammengefasst.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	
S. I.36	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für den Endpunkt immunvermittelte SUEs keine Daten vorgelegt werden. Für den Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ist in Modul 4 D eine Auswertung der im Studienprotokoll präspezifizierten immunbedingten UEs aus den UEs von besonderem Interesse (AESI) enthalten. Diesem Endpunkt liegt im Studienprotokoll eine präspezifizierte Liste mit bevorzugten Begriffen (PTs) zugrunde, die potenziell immunvermittelt sind. Diese PT-Liste deckt aus Sicht des IQWiG potenziell immunvermittelte UEs hinreichend ab. Dem IQWiG ist aus Modul 4 D sowie den Studienunterlagen jedoch nicht ersichtlich, ob für ein Ereignis in diesem Endpunkt die Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroiden) erforderlich war. Somit ist unklar, ob immunvermittelte schwere UEs in dieser Operationalisierung vollumfänglich (d. h. unabhängig von einer Behandlung mit Immunsuppressiva) abgebildet werden. Für immunvermittelte SUEs liegen aus Sicht des IQWiG keine Daten und für immunvermittelte schwere UEs keine geeigneten Daten vor. Immunvermittelte UEs werden allerdings in den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs berücksichtigt. Das IQWiG führt weiter aus, dass es auf Basis der präspezifizierten PT-Liste möglich wäre</p>	<p>2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt ein sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>adäquate Analysen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vorzulegen.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Die Anzahl der AESI war insgesamt sehr niedrig, so dass aus Sicht von Sanofi eine detaillierte Betrachtung nicht zielführend ist. Weiterführende Analysen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden daher nicht vorgelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	<p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.</p> <p>[...]</p>
S. I.37	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass für die UEs auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT) nur unvollständige Subgruppenanalysen vorliegen. Beispielsweise fehlen die Subgruppenanalysen für die in der Bewertung ausgewählten Endpunkte Übelkeit (PT, UEs) sowie Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs). Aus Sicht des IQWiG ist dies nicht sachgerecht, bleibt aber in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine potenzielle</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Subgruppenanalysen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Effektmodifikation bei spezifischen UEs relevante Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung hätte.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Sanofi reicht im Rahmen der Stellungnahme die fehlenden Daten zu den Subgruppenanalysen nach SOC und PT für UE, SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach. Die nachgereichten Daten sind dem Appendix zu entnehmen.</p> <p>Abgesehen von einer einzigen Ausnahme liegen für keine der Subgruppenanalysen nach SOC und PT signifikante Interaktions p-Werte vor. Dies deckt sich mit Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag, wonach laut Angabe von klinischen Experten z. B. keine erhöhte Rate an Leber- und Gallenerkrankungen unter Cemiplimab beobachtet werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	
S. II.8	<p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Herleitung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation rechnerisch nachvollziehbar, weist jedoch die folgenden kritischen Punkte auf.</p> <p>Zu Schritt 1:</p>	<p>Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers zu Patientenzahlen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>6.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG merkt an, dass in der 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der Personen, die am Ende des 5-Jahres-Zeitraums noch leben und bei denen innerhalb des 5-Jahres-Zeitraums die betrachtete Krebserkrankung diagnostiziert wurde) Patientinnen mit Erstdiagnose als auch Patientinnen, die im Krankheitsverlauf eine progrediente Erkrankung erworben haben, enthalten sind. Es ist davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Stadien als auch die Verteilung einer progredienten Erkrankung bei Patientinnen der 5-Jahres-Prävalenz von der jeweiligen Verteilung bei ausschließlich neu erkrankten Patientinnen bzw. aus Verlaufsbeobachtungen unterscheidet.</p> <p>Zu Schritt 3:</p> <p>Das IQWiG weist daraufhin, dass der Anteilswert der Obergrenze (71 % Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie) mit Unsicherheit behaftet ist. Das IQWiG nimmt eine Obergrenze von 100 % an, um auch Patientinnen zu erfassen, für die eine 2. Therapielinie infrage kommt, die sie jedoch noch nicht erhalten haben.</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Zu Schritt 1:</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiGs zugrunde gelegt, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz führt zu Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen. Methodisch wäre die vom IQWiG genutzte Inzidenz eine geeignetere Ausgangsbasis. Es ist zu berücksichtigen, dass auch die Anzahl der Patientinnen der Berechnung des IQWiGs mit Unsicherheiten behaftet ist.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Ansicht von Sanofi ist die 5-Jahresprävalenz als Berechnungsgrundlage für die Zielpopulation von Patientinnen in der Zweitlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms heranzuziehen. Wie bereits in der Stellungnahme von Sanofi zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab (Keytruda®) im Therapiegebiet des Zervixkarzinoms aufgeführt wurde, trägt die Berücksichtigung der 5-Jahresprävalenz als Berechnungsgrundlage dem längeren Überleben der Patientinnen mit rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom Rechnung (Sanofi 2022). So beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose eines invasiven Gebärmutterhalstumors 65 %, die relative 10-Jahresüberlebensrate 61 % (RKI 2021).</p> <p>Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs im AWG von Cemiplimab (Zweitlinientherapie) werden durch die Inzidenz anstelle der Prävalenz nicht alle Patientinnen im AWG korrekt erfasst, was zu einer Unterschätzung führt. Aus diesem Grund stellt die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz nach Ansicht von Sanofi die genauere Bezugsgröße zur Berechnung der Zielpopulation im AWG von Cemiplimab dar.</p> <p>Zu Schritt 3:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi stellt die vom IQWiG herangezogene Obergrenze von 100 % für Patientinnen, die für einen Zweitlinientherapie in Frage kommen, eine Überschätzung dar. Da das AWG von Cemiplimab ausschließlich Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Chemotherapie umfasst, für die nach einer Erstlinientherapie eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, ist die Obergrenze basierend auf dem Anteil der Patientinnen, die in der Zweitlinientherapie für eine antineoplastische Therapie in Frage kommen, zu bestimmen. Patientinnen, die BSC als Zweitlinientherapie erhalten, sind hingegen nicht Teil des AWG bzw. der Zielpopulation und müssen aus der Berechnung in Schritt 3 ausgeschlossen werden.</p> <p>In Modul 3 D des Dossiers zur Nutzenbewertung von Cemiplimab werden für den Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach platinbasierter Chemotherapie mehrere Quellen zugrunde gelegt. Neben der Quelle Musa et al. 2022, die für die Untergrenze von 33 % (Musa 2022) herangezogen wird, werden die folgenden weiteren Quellen mit den benannten Anteilen aufgeführt: 51 % bzw. 38 % (Tewari 2014), 48 % (Alholm 2022), 51 % (Sonawane 2022) und 70,7 % (McLachlan 2017).</p> <p>Die Obergrenze von 71 % gemäß McLachlan et al. bezieht sich dabei auf den Anteil der Patientinnen, die eine Chemotherapie in der Zweitlinie erhalten. Die in der Studie von McLachlan et al. eingeschlossenen Chemotherapien werden nicht alle in der S3-Leitlinie genannt bzw. entsprechen nicht alle dem deutschen Versorgungskontext. Daher ist diese Obergrenze für den Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie – und die für eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommen – nach Ansicht von Sanofi bereits tendenziell überschätzt.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Auch nach Einschätzung von klinischen Experten wird bei ca. 20 % bis 30 % der Patientinnen mangels Therapiewunsch keine antineoplastische Therapie mehr gegeben.</p> <p>Insgesamt hält Sanofi den Anteilswert von 71 % als Obergrenze für Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie somit für plausibel.</p> <p>In der Gesamtschau ist die in Modul 3 D dargestellte Herleitung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus Sicht von Sanofi plausibel (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Herleitung der GKV-Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="286 858 1205 1375"> <thead> <tr> <th>#</th> <th>Beschreibung</th> <th>Anteil</th> <th>Min</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom (ICD-10 C53) ≥ 18 Jahre in Deutschland</td> <td>-</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Anteil der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom</td> <td>31 – 40 %</td> <td>4.979</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie</td> <td>33 – 71 %</td> <td>1.643</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>GKV-Zielpopulation</td> <td>90,06%</td> <td>1.480</td> </tr> </tbody> </table>	#	Beschreibung	Anteil	Min	1	Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom (ICD-10 C53) ≥ 18 Jahre in Deutschland	-	16	2	Anteil der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	31 – 40 %	4.979	3	Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	33 – 71 %	1.643	4	GKV-Zielpopulation	90,06%	1.480	
#	Beschreibung	Anteil	Min																			
1	Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom (ICD-10 C53) ≥ 18 Jahre in Deutschland	-	16																			
2	Anteil der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	31 – 40 %	4.979																			
3	Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	33 – 71 %	1.643																			
4	GKV-Zielpopulation	90,06%	1.480																			

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Berechnungen wurden mit gerundeten Werten durchgeführt. Quelle: Sanofi 2023a</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung der im Dossier bereits dargelegten Patientenzahlen.</p>	
II.11	<p>Anmerkung des IQWiG: Das IQWiG merkt an, dass die Steigerungsrate für die Inzidenz nicht nachvollzogen werden kann.</p> <p>Stellungnahme: Korrektur: Die korrekte jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz ist - 0,94%.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die prognostizierte Inzidenz im Jahr 2028 liegt demnach bei ca. 4.200 Patientinnen.</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Alholm Z., He D., Ting J. et al. 2022. *Real-world treatment drop-off among recurrent or metastatic cervical cancer patients: A US community oncology-based analysis*. *Gynecologic oncology* 166 (3), S. 567–575.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. Langversion 2.2 - März 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, abgerufen am: 08.12.2022.
3. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G. et al. 2016. *Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review*. *Critical reviews in oncology/hematology* 108 (0000), S. 164–174.
4. Bundesministerium der Justiz (BMJ) 2022. *Gesetz zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG)*. Verfügbar unter: https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2023/197/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 04.08.2023.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31. März 2022*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf, abgerufen am: 13.01.2023.
6. Bundessozialgericht (BSG) 2023. *Az.: B 3 KR 14/21 R*. Verfügbar unter: https://www.bsg.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Entscheidungen/2023/2023_02_22_B_03_KR_14_21_R.pdf;jsessionid=5BE272A0835CC767574671A243EC33E5.internet002?__blob=publicationFile&v=2, abgerufen am: 04.08.2023.
7. Fiorica J. V. 2002. *Update on the treatment of cervical and uterine carcinoma: focus on topotecan*. *The oncologist* 7 Suppl 5, S. 36–45.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-265. Cemiplimab zur Behandlung des Zervixkarzinoms*. Data on file.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Stellungnahme der hauptamtlichen unparteiischen Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 08.06.2023 zum Gesetzentwurf der Bundesregierung Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5503/2023-06-08-PA-AfG_G-BA_Stellungnahme_RegEALBVVG.pdf?, abgerufen am: 04.08.2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab): Vom 2. Februar 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9241/2023-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-845_TrG.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023c. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 22. Juli 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9241/2023-07-22_Verfahrensordnung_G-BA.pdf, abgerufen am: 04.08.2023.

ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, abgerufen am: 15.08.2023.

12. McLachlan J., Boussios S., Okines A. et al. 2017. *The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer*. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 29 (3), S. 153–160.
13. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2022. *FACHINFORMATION KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
14. Musa F. B., Brouwer E., Ting J. et al. 2022. *Trends in treatment patterns and costs of care among patients with advanced stage cervical cancer*. Gynecologic oncology 164 (3), S. 645–650.
15. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland 2017/2018*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=7C71AD11FCCBE7B7BF0758F8E1B20BB0.internet052?__blob=publicationFile, abgerufen am: 08.12.2022.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2022. *Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V - Stellungnahme zu Pembrolizumab/Keytruda Data on file*.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Cemiplimab (LIBTAYO®) Modul 4 D - Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie: Stand: 18.04.2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6613/2023_04_18_Modul_4D_Cemiplimab.pdf, abgerufen am: 04.08.2023.
18. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: Juni 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.08.2023.
19. Sehouli J., Stengel D., Oskay-Oezcelik G. et al. 2008. *Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 26 (19), S. 3176–3182.
20. Sonawane K., Castellano T., Washington C. et al. 2022. *Factors associated with receipt of second-line recurrent or metastatic cervical cancer treatment in the United States: A retrospective administrative claims analysis*. Gynecologic oncology reports 44 (Suppl 1), S. 101101.
21. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>, abgerufen am: 13.01.2023.
22. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J. et al. 2014. *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. The New England journal of medicine 370 (8), S. 734–743.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]): Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 07.03.2023.

Folgetherapien EMPOWER-Cervical 1

Tabelle 1: Zusammenfassung der systemischen Folgetherapien

Folgetherapie	EMPOWER-Cervical 1	
	Cemiplimab N=196	CTx N=183
Anzahl Patientinnen mit systemischer Folgetherapie, n (%)	66 (33,7%)	86 (47,0%)
Immun-Checkpoint-Inhibitor, n (%)	3 (1,5%)	26 (14,2%)
PD-L1-Inhibitor, n (%)	3 (1,5%)	25 (13,7%)
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: Regeneron 2023		

Tabelle 2: Zusammenfassung der systemischen Folgetherapien nach ATC-Stufen

Folgetherapie	EMPOWER-Cervical 1	
	Cemiplimab N=196	CTx N=183
Anzahl Patientinnen mit systemischer Folgetherapie, n (%)	66 (33,7%)	86 (47,0%)
Antineoplastische Wirkstoffe	66 (33,7%)	86 (47,0%)
Andere antineoplastische Wirkstoffe	20 (10,2%)	13 (7,1%)
Platinverbindungen	18 (9,2%)	22 (12,0%)
Pyrimidin-Analoga	17 (8,7%)	30 (16,4%)
Taxane	15 (7,7%)	15 (8,2%)
Monoklonale Antikörper,	11 (5,6%)	35 (19,1%)
Vinca-Alkaloide und -Analoga	10 (5,1%)	10 (5,5%)
Kombinationen von antineoplastischen Wirkstoffen	8 (4,1%)	4 (2,2%)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	4 (2,0%)	1 (0,5%)
Folsäure-Analoga	2 (1,0%)	2 (1,1%)
ATC4-Code nicht verfügbar	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Stickstoff-Senfgas Verbindungen	1 (0,5%)	2 (1,1%)
Proteinkinase-Inhibitoren	1 (0,5%)	0
Andere	1 (0,5%)	0
Entgiftende Wirkstoffe zur antineoplastischen Behandlung	1 (0,5%)	0
CTx: Platinbasierte Chemotherapie; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis Quelle: Regeneron 2023		

Interaktionsterme der Subgruppenanalysen EMPOWER-Cervical 1

Tabelle 3: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
p=0,9310	k.A.	p=0,5699	p=0,1182	k.A.	p=0,8005	p=0,0575	k.A.	k.A.
Endokrine Erkrankungen								
p=0,9933	k.A.	p=1,0000	p=0,9937	k.A.	p=0,9916	p=1,0000	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts								
p=0,4816	k.A.	p=0,6333	p=0,3750	k.A.	p=0,2079	p=0,1496	k.A.	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort								
p=0,1913	k.A.	p=0,5591	p=0,4512	k.A.	p=0,3295	p=0,0453	k.A.	k.A.
Erkrankungen des Nervensystems								
p=0,4092	k.A.	p=0,8750	p=0,5514	k.A.	p=0,2845	p=0,6240	k.A.	k.A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes								
p=0,4777	k.A.	p=0,2043	p=0,9771	k.A.	p=0,1399	p=0,3489	k.A.	k.A.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>) Datenschnitt: 04. Januar 2021 Quelle: Regeneron 2023								

Tabelle 4: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Anämie								
p=0,7348	k.A.	p=0,5528	p=0,0974	k.A.	p=0,6222	p=0,1780	k.A.	k.A.
Neutropenie								
p=0,9912	k.A.	p=0,8496	p=0,2363	k.A.	p=0,4720	p=1,0000	k.A.	k.A.
Übelkeit								
p=0,0880	k.A.	p=0,9215	p=0,8919	k.A.	p=0,9367	p=0,8878	k.A.	k.A.
Stomatitis								
p=0,9887	k.A.	p=0,2756	p=0,3187	k.A.	p=0,2205	p=0,9368	k.A.	k.A.
Asthenie								
p=0,4753	k.A.	p=0,8140	p=0,8212	k.A.	p=0,6615	p=0,8920	k.A.	k.A.
Hyperglykämie								
p=0,9933	k.A.	p=0,9842	p=0,3119	k.A.	p=0,9909	p=1,0000	k.A.	k.A.
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; PT: bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)								
Datenschnitt: 04. Januar 2021								
Quelle: Regeneron 2023								

Tabelle 5: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
p=0,9931	k.A.	p=0,9907	p=0,9903	k.A.	p=0,5449	p=1,0000	k.A.	k.A.
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)								
Datenschnitt: 04. Januar 2021								
Quelle: Regeneron 2023								

Tabelle 6: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach PT für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Anämie								
p=0,9992	k.A	p=1,0000	p=0,9920	k.A	p=0,9929	p=1,0000	k.A	k.A
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; PT: bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>) Datenschnitt: 04. Januar 2021 Quelle: Regeneron 2023								

Tabelle 7: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE \geq Grad 3) nach SOC für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
p=0,5987	k.A	p=0,7338	p=0,5485	k.A	p=0,9050	p=0,6309	k.A	k.A
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>) Datenschnitt: 04. Januar 2021 Quelle: Regeneron 2023								

Tabelle 8: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE (CTCAE \geq Grad 3) nach PT für Studie R2810 ONC 1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
Anämie								
p=0,7322	k.A	p=0,5858	p=0,8358	k.A	p=0,5750	p=0,6350	k.A	k.A
Neutropenie								
p=0,9992	k.A	p=1,0000	p=0,9931	k.A	p=0,9916	p=1,0000	k.A	k.A
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; k.A.: keine Angabe; PT: bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>) Datenschnitt: 04. Januar 2021 Quelle: Regeneron 2023								

Referenzliste

1. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023. *Zusatzanalysen zur Studie R2810-ONC-1676. Data on file.*

5.2 Stellungnahme der Seagen Germany GmbH

Datum	10. August 2023
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®), Zervixkarzinom 2023-05-01-D-931
Stellungnahme von	Seagen Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 1. August 2023 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt), Verfahrensnummer 2023-05-01-D-931 auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht. Die Seagen Germany GmbH (nachfolgend: Seagen) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung des Insituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen des genannten Verfahrens.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Therapieoptionen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):</p> <p>Im Rahmen eines G-BA Beratungsgespräches des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-B-265) erfolgte am 14. Oktober 2021 eine erste Festlegung der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet. Diese wurde für Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, als eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ definiert, wobei Monotherapien mit verschiedenen Chemotherapeutika als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet wurden.</p> <p>Seagen begrüßt, dass dabei die besondere Therapiesituation, als auch die Leitlinienempfehlungen im Anwendungsgebiet bei der Festlegung der zVT berücksichtigt wurden und im Rahmen der „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ auch regelmäßig Off-Label eingesetzte Wirkstoffe als geeignete Komparatoren benannt wurden, deren Empfehlung durch die relevanten Leitlinien klar gegeben ist (z. B. [1-3]).</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nab-Paclitaxel – Vinorelbin – Ifosfamid

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infolge des Urteils des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R), nach dessen Ausführungen der Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln in der zVT grundsätzlich nicht in Betracht kommt, erfolgte im Mai 2023 jedoch eine Änderung der zVT zu „Best Supportive Care“ (BSC).</p> <p>Da im Rahmen von BSC die leitliniengerechte Behandlung der Patientinnen mit Off-Label eingesetzten Arzneimitteln nicht möglich ist, bildet BSC nicht den Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet ab.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens durch das IQWiG erfolgte auf Grundlage der zu dem Zeitpunkt der Bewertung geltenden zVT, sprich BSC. Da der Studienkomparator in der vom pU vorgelegten Studie EMPOWER-Cervical 1 entsprechend den Leitlinienempfehlungen aus einer Auswahl mehrerer Off-Label eingesetzter Chemotherapeutika im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe besteht, sieht das IQWiG die zVT als nicht korrekt umgesetzt und den Zusatznutzen infolgedessen als nicht belegt an.</p> <p>Aufgrund der aktuellen Änderungen im Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz (ALBVG), welche einen Off-Label-Einsatz von Arzneimitteln im Rahmen der zVT zulassen, wenn dies dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse bzw. dem Therapiestandard entspricht, ist jedoch von einer Rückkehr des G-BA zur ursprünglichen zVT-Festlegung, sprich einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, auszugehen.</p> <p>Um dem G-BA eine fundierte Entscheidung über den Zusatznutzen von Cemiplimab (Libtayo®) im vorliegenden Anwendungsgebiet zu ermöglichen, sollte das IQWiG demgemäß ebenfalls den Zusatznutzen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan - Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>[...]</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“² bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien^{2,3} zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3- Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>im Vergleich zum Studienkomparator bewerten, welcher eine korrekte Umsetzung einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. Das IQWiG führt zwar im Rahmen ergänzender Hinweise eine zusammenfassende Bewertung von Cemiplimab im Vergleich zur Chemotherapie durch, wobei überwiegend positive Effekte beschrieben werden. Dennoch würde Seagen eine ausführliche Nutzenbewertung inklusive der Ersteinschätzung zum Zusatznutzen begrüßen, um dem G-BA eine ausreichende Informationsgrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab auf Basis der zulassungsbegründenden Studie zu bieten.</p>	<p>referenziert.^{4,5,6,7,8,9,10} Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.</p> <p>Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. Für die im vorliegenden</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP - Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen³. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.</p> <p>Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.</p> <p>Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab kommt aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b). Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.</p> <p>³ Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023 ⁴ Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>⁵ Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43.</p> <p>⁶ Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>⁷ Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>⁸ Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>⁹ Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i>, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>¹⁰ Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. <i>J Clin Oncol</i>, 2019. 37(17): p. 1470-1478.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist</u></p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AMNutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich.</p> <p>Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können.</p> <p>Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p>
<p>Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS), einer der sekundären Endpunkte der Studie EMPOWER-Cervical 1, wurde vom IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von Seagen ist PFS ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien und insbesondere auch bei den schwer erkrankten und vorbehandelten Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu PFS:</p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die betroffenen Patienten geht die Krankheitsprogression mit einer erheblichen körperlichen und psychischen Belastung einher. Entsprechend ist das Hinauszögern eines Progresses, der damit assoziierten Symptome und Einschränkung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit einer neuen Therapie mit potenziell weiteren Nebenwirkungen ein wesentliches Therapieziel in der Krebstherapie.</p> <p>Auch aus Sicht der Zulassungsbehörden ist das progressionsfreie Überleben ein relevanter Endpunkt in klinischen Studien im Bereich der Onkologie. So empfiehlt die EMA PFS, neben OS, krankheitsfreiem Überleben und patientenberichteten Endpunkten, explizit als primären Wirksamkeitsendpunkt [4].</p> <p>Seitens des G-BA wird die Patientenrelevanz des Endpunktes PFS seit Jahren kontrovers diskutiert. Seagen bittet den G-BA, diese Diskussion wieder aufzunehmen und PFS zukünftig als patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung zu würdigen.</p>	<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p>
<p>Veröffentlichung der schriftlichen Stellungnahmen vor Durchführung der mündlichen Anhörung</p> <p>Im Rahmen der mündlichen Anhörungen werden regelmäßig Details oder Daten(schnitte) diskutiert, die erst mit der schriftlichen Stellungnahme vom pU eingereicht wurden. Dieses Vorgehen wird auch von Seiten der klinischen Experten regelmäßig bemängelt, da diese Daten erst mit der zusammenfassenden Dokumentation veröffentlicht werden und daher den Stellungnehmern nicht in Vorbereitung der mündlichen Anhörung vorliegen. Seagen bittet den G-BA, die Möglichkeit einer zeitnahen Veröffentlichung der Stellungnahmen vor</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhörungsbeginn zu prüfen, um eine effektivere Vorbereitung und eine informierte Diskussion aller Stellungnehmer in der Anhörung zu ermöglichen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.10 f.	<p>Anmerkung: <i>Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation</i></p> <p>Im hier vorgelegten Dossier zu Cemiplimab (Libtayo®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation vom pU über mehrere Schritte basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms ermittelt. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird mit 1.480 – 4.108 veranschlagt.</p> <p>Das IQWiG bewertet die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation abschließend wie folgt:</p> <p><i>„Insbesondere die Übertragung der Anteilswerte aus den Herleitungsschritten 2 und 3 auf die zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms führt zu Unsicherheit bei der Herleitung der Zielpopulation. Für einen Teil dieser Anteilswerte ist</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>zu 2.2</p> <p>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiGs zugrunde gelegt, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz führt zu Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen. Methodisch wäre die vom IQWiG genutzte Inzidenz eine geeignetere Ausgangsbasis. Es ist zu berücksichtigen, dass auch die Anzahl der Patientinnen der Berechnung des IQWiGs mit Unsicherheiten behaftet ist.</p>

Stellungnehmer: Seagen Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>methodisch die Inzidenz des Zervixkarzinoms als Ausgangsbasis geeigneter.“</i></p> <p>Infolgedessen schlägt das IQWiG eine inzidenzbasierte Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation vor, wobei sich eine Anzahl von ca. 380 bis 1.450 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ergibt.</p> <p>Seagen begrüßt das Vorgehen des IQWiG und teilt dessen Ansicht, dass die Zugrundelegung der Inzidenz statt der 5-Jahres-Prävalenz im vorliegenden Anwendungsgebiet plausibler und somit vorzuziehen ist. Demgemäß teilt Seagen die Einschätzung des IQWiG über eine Überschätzung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation durch den pU.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie (2022): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. [Zugriff: 07.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.
2. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N (2017): Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol; 28(suppl_4):iv72-iv83.
3. National Comprehensive Cancer Network (2022): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Cervical Cancer. [Zugriff: 07.08.2023]. URL: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cervical-patient-guideline.pdf>.
4. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. [Zugriff: 07.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. August 2023
Stellungnahme zu	Cemiplimab / Libtayo®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19 Zeile 9ff.	<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Anmerkung: „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. 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.“ [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Laut der S3-Leitlinie wird für Patientinnen nach einer Erst-Linientherapie bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem Nab-Paclitaxel, Vonorelbine, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan dar. Die FDA hat zudem basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 Pembrolizumab für die Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. [2]</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed - Irinotecan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von MSD sollte daher die Studie EMPOWER-Cervical 1 für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Darüber hinaus stimmt MSD dem pharmazeutischen Unternehmen zu, dass gemäß VerFO Kap. 5, § 6, Abs. 5, für Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse, die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden soll, um eine einheitliche Bewertung der Verfahren zu gewährleisten. [3]</p>	<p>– Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom)</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>[...]</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“² bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leilinen^{2,3} zudem Pembrolizumab</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.^{4,5,6,7,8,9,10} Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.</p> <p>Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der ESGO/ESTRO/ESP -Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen³. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.</p> <p>Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.</p> <p>Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab kommt aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b). Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>³ Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023 ⁴ Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2012. 127(3): p. 451-5.</p> <p>⁵ Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43.</p> <p>⁶ Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>⁷ Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>⁸ Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>⁹ Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i>, 1997. 15(2): p. 625-31.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>¹⁰ Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(17): p. 1470-1478.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist</u></p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AMNutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich.</p> <p>Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervival 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können.</p> <p>Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1601 Cemiplimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Stand: 25.07.2023. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6615/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-931.pdf [letzter Zugriff: 11.08.2023]
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion, 2.2, 2022, AWMF-Registernummer: 032/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> [Zugriff am: 11.08.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2 in Kraft getreten am 22. Juli 2023. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf [Zugriff am 11.08.2023]

5.4 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.8.2023
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Hausvogteiplatz 13</i> <i>10117 Berlin</i> Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2023 eine Nutzenbewertung zu Cemiplimab (Libtayo) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cemiplimab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) fest. Die Festlegung erfolgte mit dem Verweis auf die in den Leitlinien empfohlenen, jedoch nicht zugelassenen Arzneimitteltherapien sowie auf die zuvor geltenden Auswirkungen des BSG-Urteils. Das pharmazeutische Unternehmen weicht entsprechend von der zVT-Festlegung ab und benennt 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. Das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt gegenüber BSC an. In einer ergänzenden Auswertung der vorgelegten Studie R2810-ONC-1676 mit einem Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe sieht das IQWiG positive Effekte von Cemiplimab bei Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Das pharmazeutische</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unternehmen beansprucht einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Im Entwurf für die Benennung von Kombinationen benennt der G-BA keinen in Kombination einsetzbaren Wirkstoff.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Berücksichtigung der maßgeblichen Studie</p> <p>Es ist zu erwarten, dass die Ergebnisse der versorgungsrelevanten Studie R2810-ONC-1676 vom G-BA nach den erfolgten Änderungen im ALBVVG berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Es ist jedoch grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung oder Gründe für die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Datum	22. August 2023
Stellungnahme zu	Cemiplimab
Stellungnahme von	DGGG Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie NOGGO Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>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.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Cemiplimab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe n</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>erheblich</td> <td>Hinweis</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 		Subgruppe n	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Subgruppe n	ZVT			pU		IQWiG													
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
-	Best Supportive Care	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-														

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • 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)). <p>Bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ist Cemiplimab der neue Standard.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>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/persistierendem 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.</p> <p>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</p> <p>[1]. Mögliche Therapieoptionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nab-Paclitaxel [3] - Vinorelbin [4] - Ifosfamid [5] - Topotecan [6] - Pemetrexed [7] - Irinotecan [8]. 	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Phase I-III-Daten haben in den letzten Jahren Hinweise auf eine Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim rezidierten / 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.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Cemiplimab bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Progress nach platinbasierter Chemotherapie</p>							
Studie	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜLZ ⁵ (HR ³)
EMPOWER-Cervical 1 [13], Dossier	rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom; Progress während oder nach platinbasierter Chemotherapie	Chemo- therapie	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
		Chemo- therapie außer Gemcitabin	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
	PD-L1 ≥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

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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;</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>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.</p>	<p>2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nab-Paclitaxel - Vinorelbin - Ifosfamid - Topotecan - Pemetrexed

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>– Irinotecan – Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom)</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>– Best-Supportive-Care</p> <p>[...]</p> <p>Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“² bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin,</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien^{2,3} zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.^{4,5,6,7,8,9,10} Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.</p> <p>Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen.</p> <p>Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar. Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Symptomlinderung und -kontrolle liegt. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP -Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen³. In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.</p> <p>Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.</p> <p>Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.</p> <p>Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab kommt aus den vorgenannten</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.</p> <p>Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.</p> <p>Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b). Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet</p> <p>² Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.</p> <p>³ Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023 ⁴ Alberts, D.S., 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, 2012. 127(3): p. 451-5.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>⁵ Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. <i>Gynecol Oncol</i>, 2004. 92(2): p. 639-43.</p> <p>⁶ Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. <i>Gynecol Oncol</i>, 1996. 63(1): p. 25-7.</p> <p>⁷ Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. <i>Gynecol Oncol</i>, 2000. 77(3): p. 446-9.</p> <p>⁸ Lorusso, D., 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. <i>Ann Oncol</i>, 2010. 21(1): p. 61-6.</p> <p>⁹ Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol, 1997. 15(2): p. 625-31.</p> <p>¹⁰ Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(17): p. 1470-1478.</p> <p>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt: <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist</u> – Best-Supportive-Care</p> <p>Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>14/21 R) kommen 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, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.</p> <p>Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AMNutzenV bestimmen. In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich.</p> <p>Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert. Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können.</p> <p>Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>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.</p> <p>Der letzte Datenschnitt erfolgte am 4. Januar 2022.</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>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 Gesamtüberlebenszeit (HR 0,69), auch in der Kohorte des Dossiers (HR 0,68). Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten lag etwa dreimal höher als im Kontrollarm.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p><u>Mortalität</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Patientinnen mit einer PD-L1-Expression <1% war der Unterschied der Gesamtüberlebenszeit statistisch nicht signifikant [13].</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie EMPOWER-Cervical 1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) (Im Folgenden: Chemotherapie). Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>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.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>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.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>Lebensqualität</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>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.</p> <p>Die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag in der Gesamtstudie bei 8,7% im Pembrolizumab vs 5,2% im Kontrollarm.</p>	<p>zu Patientengruppe a)</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.</p> <p><i>Spezifische UE</i></p> <p><i>Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p><i>Weitere spezifische UE</i></p> <p>Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht kommt zu dem Schluss, dass die im Kontrollarm eingesetzte Therapie nicht den Vorgaben der ZVT durch den G-BA entspricht.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne Beteiligung von Patientinnen erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>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].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab: 5</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Cemiplimab wird als Monotherapie eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>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</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen. zur Kurzfassung der Bewertung (2.1.4):</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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:</p> <p><u>Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab.</p> <p>Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.“</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:</p> <p>a) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt</u></p> <p>und</p> <p>b) <u>Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie</u></p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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]</p> <p><u>Expression von PD-L1</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter, immunologischer Ereignisse ist unter Cemiplimab gering. Zur Validierung sind randomisierte Studien zum Vergleich der verschiedenen Immuncheckpoint-Inhibitoren erforderlich.</p> <p><u>Therapiesequenz</u></p> <p>Zwischenzeitlich wurde mit Pembrolizumab der erste Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zugelassen, begrenzt auf</p>	<p><u>aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt</u></p> <p>Patientengruppe a)</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor, in der Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) verglichen wird. Diese Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen mit PD-L1-Expression. Die Kombination ist auch bei CPS ≥ 1 in der rezidierten Therapiesituation zugelassen.</p> <p>Ob diese Patientinnen auch in der Zweitlinientherapie auf eine erneute Immuncheckpoint-Inhibition ansprechen, ist unklar.</p> <p>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.</p>	<p>Chemotherapie, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich für Cemiplimab Vorteile gegenüber Chemotherapie.</p> <p>Für die Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Vorteile bei spezifischen UE.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) fest.</p> <p>Patientengruppe b)</p> <p>Für die Gruppen der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Best-Supportive-Care bestimmt. Für diese Patientengruppe liegen keine</p>

Stellungnehmer: DGGG, DGHO, NOGGO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

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-cnrcr2820730521>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cnrcr2820730521>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](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cemiplimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. September 2023
von 11:00 Uhr bis 11:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Kienitz

Herr Prof. Dr. Nindl

Herr Dr. dos Santos Capelo

Herr Eheberg

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Seagen Germany GmbH (Seagen)**:

Frau Dr. Rancea

Herr Dr. Rosé

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Matheiwetz

Frau Pilz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Dr. Grabowski

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe Frau Lüftner; auf sie haben wir gewartet. Somit sind auch die Kliniker anwesend. Ich denke, wir sollten beginnen und bekommen dann schon mit, wenn sich der Rest zuschaltet.

Ein herzliches Willkommen zu dieser Anhörung heute! Wir sind bei der zweiten Anhörung zu Cemiplimab, diesmal in der Indikation rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom. Herr Hecken lässt sich heute durch mich vertreten, und ich hole jetzt meine Vorstellung nach, die ich in der ersten Anhörung versäumt hatte: Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel hier in der Geschäftsstelle des G-BA.

Bevor man anfängt, muss man immer die Formalitäten erledigen. Zu diesem Anwendungsgebiet haben Sanofi Aventis und MSD Sharp & Dohme Stellung genommen, ebenso Seagen Germany. Die Fachgesellschaften, nämlich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Außerdem hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Alle diese Verbände und Institutionen haben heute auch Vertreter entsandt. Ich bitte Sie, sich akustisch zu melden, wenn ich Sie aufrufe; das ist auch gleich der Mikrofontest.

Für Sanofi sind Herr Dr. Kienitz, Herr Professor Dr. Nindl, Herr Dr. dos Santos Capelo und Herr Eheberg zugeschaltet und gut zu hören. Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist Herr Dr. Grabowski zugeschaltet. Herrn Professor Wörmann höre ich nicht; ich sehe ihn auch noch nicht. Er meldet sich vielleicht ein bisschen später. Aber Frau Lüftner für die DGHO ist zugeschaltet.

(Frau Prof. Dr. Lüftner [DGHO]: Ich schreibe ihm mal eine WhatsApp!)

– Wunderbar. Sie sind sehr gut zu hören, Frau Professor Lüftner. – Außerdem sind Frau Rancea und Herr Dr. Rosé für Seagen Germany zugeschaltet, ferner Frau Dr. Matheiwetz und Frau Pilz für MSD. Schließlich ist Herr Dr. Rasch für den vfa zugeschaltet. – Herr Dr. Kienitz, beginnen Sie wieder für Sanofi mit der Einführung in das Verfahren?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ja, gerne. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring, sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, ein kurzes Eingangsstatement zur Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie abgeben zu dürfen.

Vor meinen Ausführungen möchte ich Ihnen kurz das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen. Herr Dr. Ricardo dos Santos Capelo und Herr Dirk Eheberg waren wesentlich an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt. Der Bereich Medizin wird durch Herrn Professor Dr. Ingo Nindl vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz; ich leite bei Sanofi den Bereich Evidenzbasierte Medizin für die Indikationsgebiete seltene und onkologische Erkrankungen.

In meinem Eingangsstatement möchte ich kurz auf folgende Punkte eingehen, welche aus unserer Sicht von essenzieller Bedeutung für die vorliegende Nutzenbewertung sind. Diese sind a) die im Verfahrensverlauf erfolgte Änderung der zVT auf Basis des BSG-Urteils zu Regadenoson, b) der durch die Zulassungsstudie EMPOWER-Cervical 1 für Cemiplimab gegenüber einer aktiven Therapie nach Maßgabe des Arztes nachgewiesene Zusatznutzen im Anwendungsgebiet und c) die Ableitung der Größe der Zielpopulation.

Bezüglich des ersten Punktes der Änderung der zVT möchte ich erwähnen, dass initial im Rahmen eines Beratungsgesprächs im Oktober 2021 für Patientinnen, die für eine

antineoplastische Therapie infrage kommen, also entsprechend dem Anwendungsgebiet von Cemiplimab, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Wirkstoffe, die in der S3-Leitlinie empfohlen werden, als zVT bestimmt wurde. Der zVT-Korb umfasste dementsprechend die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Studie EMPOWER-Cervical 1 deckt mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Vinorelbin und Gemcitabin vier der sieben genannten zVT-Optionen ab. Da Gemcitabin wie ausgeführt jedoch nicht Teil der definierten zVT war, wurden die entsprechend behandelten Patientinnen für die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegenden Analysen aus der Studienpopulation entfernt. Insofern ist die EMPOWER-Cervical 1-Studie absolut geeignet, einen Zusatznutzen im Vergleich zur initial festgelegten zVT bzw. zur leitlinienkonformen Standardtherapie nachzuweisen.

Während des laufenden Verfahrens wurde nun die vorstehend beschriebene zVT von „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ auf „Best Supportive Care“ geändert. Hintergrund war eine Entscheidung des Bundessozialgerichtes, derzufolge Arzneimittel, die keine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet haben und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittelrichtlinie anerkannt worden ist, nicht als zVT im engeren Sinn in Betracht kommen. Die daraus resultierende Problematik hat der G-BA selber in seiner Stellungnahme zum Entwurf des ALBVVG der Bundesregierung thematisiert und dabei unter anderem explizit auf das vorliegende Verfahren zum Zervixkarzinom verwiesen. Den Einwendungen des G-BA wurde letztendlich Rechnung getragen, sodass in der am 27. Juli 2023 in Kraft getretenen Fassung des ALBVVG wieder die Möglichkeit zur Definition von Off-Label-Therapien als zVT seitens des G-BA eröffnet wurde.

Dementsprechend ist aus unserer Sicht eine Rückkehr zur ursprünglich bestimmten zVT aus folgenden Gründen sachgerecht: Zum Ersten empfiehlt die S3-Leitlinie generell für Patientinnen mit einem rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie und nennt dafür die sieben eingangs bereits erwähnten Wirkstoffe als mögliche Therapieoptionen. Diese stellen, obwohl nicht explizit zugelassen, somit die Versorgungsrealität für Patientinnen in diesem Therapiegebiet dar.

Eine weitere antineoplastische Therapie würde nur dann nicht zum Einsatz kommen, wenn die Patientin diese explizit ablehnt oder ihr Allgemeinzustand eine solche nicht mehr zulässt. Beides sind aber auch Gründe, die gegen eine Therapie mit Cemiplimab sprechen, für das diese Patientinnen zum Zweiten nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Cemiplimab liegen und somit nicht zur Patientenpopulation gehören.

Unterstützend für diese Sichtweisen sei auch kurz auf das Pembrolizumab-Verfahren im Zervixkarzinom vom Anfang dieses Jahres verwiesen, in dem für eine Subpopulation, die nach unserer Auffassung dem Anwendungsgebiet von Cemiplimab entspricht, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und nicht BSC als zVT festgelegt wurde. Die Begründung des G-BA stützt sich im Wesentlichen darauf, dass für die Patientinnen im Anwendungsgebiet eine weitere antineoplastische Therapie regelhaft infrage kommt und somit BSC nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird. Aus diesen Ausführungen folgt nach Ansicht von Sanofi unmittelbar, dass BSC auch im Sinne der Verfahrenskonsistenz im Anwendungsgebiet von Cemiplimab generell nicht Bestandteil der zVT sein kann.

Damit möchte ich zum zweiten Punkt kommen. Mit den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1 liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in allen vier patientenrelevanten Endpunktkategorien vor, die einen erheblichen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ nachweisen. Die Auswertung der Studiendaten für Cemiplimab erfolgte unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan und Vinorelbin.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab wurden zwei Datenschnitte herangezogen. Datenschnitt II, der auch im CSR dargestellt wurde, lieferte die Basis für die Bewertung der

fragebogenbasierten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während mit Datenschnitt III reifere Daten für Mortalität sowie für Sicherheit und Verträglichkeit vorhanden waren und dieser daher für die diesbezüglichen Bewertungen herangezogen wurde. Beide Datenschnitte waren für die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses relevant und wurden entsprechend berücksichtigt.

Über beide Datenschnitte hinweg wurden in allen vier Zusatznutzenkategorien statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Cemiplimab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gezeigt. Insbesondere im Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cemiplimab. Dies war bereits im zweiten und noch ausgeprägter im dritten Datenschnitt der Fall. Mit einer Hazard Ratio von 0,63 und einem Konfidenzintervall von 0,5 bis 0,79 im dritten Datenschnitt entspricht dieser Vorteil einem erheblichen Zusatznutzen.

Auch im Langzeitüberleben zeigten sich deutliche Vorteile. Drei Jahre nach Therapiebeginn waren im Cemiplimab-Arm immer noch 22 Prozent der Patientinnen am Leben, während dies nur auf 5 Prozent der Patientinnen im Kontrollarm zutraf. Aber auch in den anderen patientenrelevanten Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen durchweg positive und vielfach statistisch signifikante Ergebnisse von zum Teil erheblichem Ausmaß zugunsten von Cemiplimab vor.

Als letzten wichtigen Punkt will ich noch die Ableitung der Größe der Zielpopulation erwähnen. Sanofi ist nach wie vor der Ansicht, dass dafür aufgrund des relativ langen Überlebens nach Erstdiagnose die Verwendung der Prävalenz der geeignete Ansatz ist. Die Verwendung der Inzidenz würde dem nicht Rechnung tragen, zumal von dieser per definitionem keine rezidivierenden Zervixkarzinome erfasst werden, was zu einer deutlichen Unterschätzung der Population führt.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus unserer Sicht die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Cemiplimab zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verbesserung der Erkrankung führt. Dies konnte durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Zulassungsstudie belegt werden. Die patienten- und damit nutzenbewertungsrelevanten positiven Effekte von Cemiplimab erstrecken sich über alle Zusatznutzenkategorien. Damit schließt Cemiplimab eine Lücke in der Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom, und daher halten wir nach wie vor einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für gerechtfertigt.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. – Dann beginnen wir auch gleich mit einer Fragerunde. Ich beginne mit der ersten Frage.

Der G-BA legt Best Supportive Care die Definition zugrunde, dass dies Maßnahmen sein sollen, die der Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität dienen, und in der Regel sind es nichtkausale Therapien. Die im Vergleichsarm der EMPOWER-Cervical 1-Studie angewendeten Therapien sind allesamt nicht zugelassen; das hatten Sie selbst schon gesagt. Für uns ist jetzt die Frage: Wie wirken diese Therapien, wie sind sie unter Best Supportive Care zu verorten? Das heißt, auf welche Symptomlinderung zum Beispiel gehen diese ein, und welchen Stellenwert haben diese Chemotherapeutika auch im Verhältnis zu reiner Best Supportive Care, also wenn diese Sachen gar nicht angewendet werden?

Vielleicht mag das jemand beantworten. – Ich sehe, Herr Wörmann hat sich gemeldet. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich darf nur anfangen. Wir haben ja zwei weitere hochkompetente Expertinnen dabei. Ich würde mit dem Grundsatz anfangen.

Das Problem ist hierbei in der Tat: Wie definieren wir die Vergleichstherapie? Der kritische Punkt für uns hier ist: Ja, so wie es in den Leitlinien steht, wird bei dieser Gruppe von Patientinnen regelhaft sehr häufig Chemotherapie eingesetzt. – Zum Hintergrund: Das ist eine ungewöhnliche Gruppe; wir kommen ja gerade aus der Anhörung zum Lungenkrebs. Wir reden hier über eine Gruppe mit einem medianen Alter von 50 Jahren, auch in der Studie; das Erkrankungsalter liegt noch davor. Ich habe noch einmal nachgeguckt. Meines Erachtens war die jüngste Patientin in dieser Studie 22 Jahre alt.

Das heißt, wir haben hier natürlich den Eckpunkt „Overall Survival“, aber wir haben hier auch eine extrem hohe Morbidität aufgrund der Erkrankung. Das hat dazu geführt, dass die Chemotherapie Einzug gehalten hat. Die Studien, die hier durchgeführt worden sind, sind bis zu 20 Jahre alt. Es sind zum Teil bzw. durchgehend fast keine randomisierten Studien, und sie hatten als Endpunkt regelhaft „Remissionsrate“, auch noch nicht mit den sophisticated Tools für PROs, die wir heute einsetzen, sondern Remissionsraten. Wir landeten dann zwischen 15 und 40 Prozent.

Das wird von den Klinikern als positiv angesehen, von den Patientinnen auch, weil es die Krankheitslast für eine gewisse Zeit reduziert und das progressionsfreie Überleben verbessert. Man müsste allerdings natürlich formal auch in Ihrer Diktion, in der HTA-Technologie, wie Sie es durchführen, sagen: Diese Therapie hat keinen Einfluss auf das Overall Survival, leider. Die Chemotherapie ist für uns eine unterstützende Therapie dahin gehend, dass sie Symptome lindert, also den Patientinnen eine Zeitlang noch ein bisschen mehr symptomfreie oder weniger symptombelastete Zeit gibt. Aber diese Therapeutika haben keinen Einfluss auf das Overall Survival, leider. Deswegen glaube ich, dass hier folgende Aussage sehr gerechtfertigt wäre: Das ist im weitesten Sinne eine supportive Therapie, die den primären Eckpunkt der Studie, nämlich das Gesamtüberleben, nicht beeinflusst.

Das wäre mein Einführungsstatement, und so haben wir es hoffentlich auch deutlich formuliert. Das ist sicherlich ein etwas ungewöhnliches Verfahren. Ich habe eben die juristischen Termini gehört. Man muss sich wahrscheinlich Juristen als glückliche Menschen vorstellen. Aber für uns auf der klinischen Seite sieht es so aus, wie ich es gerade vorsichtig darzustellen versucht habe.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Juristen sind auch oft vorsichtig. - Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zu dem, was Herr Wörmann ergänzt hat, einfach Folgendes aus dem praktischen Alltag: Das sind junge Frauen. Sie haben vielfach Familien, teilweise noch kleine Kinder. Es wäre geradezu zynisch, anzunehmen, dass man dieser Patientin wirklich sagen kann, sie bekomme im klinischen Alltag in Deutschland keine Therapie, denn dann wird sie sich zum nächsten Doktor begeben, anschließend wieder zum übernächsten. Jede dieser Frauen ist üblicherweise therapiefähig und hat zudem einen extremen Therapiewunsch. Das heißt, sie wird ihren Arzt finden, der ihr eine Systemtherapie gibt. Es werden Chancen mit Remissionsraten von 15 bis 40 Prozent projiziert, und selbstverständlich werden die Patientinnen dann in Remission kommen. Damit hat sie auch eine Minderung ihrer Symptomlast. Aber wenn wir in Deutschland nicht wollen, dass die Frauen von Pontius zu Pilatus rennen, dann betreuen wir sie mit den genannten Substanzen, und das ist absolut richtig.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für diese Ergänzung. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die wichtigsten Punkte sind jetzt schon angesprochen worden. Vielen Dank noch einmal an die Kliniker für die ganz klaren Stellungnahmen. Sie sehen hier einen Sonderfall von BSC, in dem Monochemotherapien ganz klar zur Symptomlinderung im Sinne einer supportiven Therapie eingesetzt werden, aber nicht mit dem Ziel, das OS zu verbessern. Das habe ich jetzt klar mitgenommen. Ich habe auch klar mitgenommen, dass es kaum Patientinnen gibt, die für diese Monochemotherapien nicht infrage kommen, für diese BSC als

wirklich rein supportive Therapie, die eine Option wäre. Das ist mir noch einmal klarer geworden.

Ich habe jetzt noch eine Frage zur IQWiG-Kritik an dem Anteil von 55 Prozent Patientinnen, die keine in den Leitlinien klar empfohlene Bevacizumab-Vortherapie zusammen mit Platin bekommen haben. Der pU hat dazu ausgeführt – die Frage geht auch an den pU und an die Fachgesellschaften –, dass es trotzdem die Versorgungsrealität widerspiegele, da es sich um eine patientenindividuelle Entscheidung handele, ob man Bevacizumab gibt; es gibt da ja auch durchaus relevante Nebenwirkungen wie beispielsweise Fistelbildung, und bei Hypertonie ist es auch schwierig. Nun hatten in der Studie 37 Prozent aller randomisierten Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu Bevacizumab. Ich nehme an, das ist in Deutschland eher nicht der Fall.

Meine Frage ist: Spiegelt das die deutsche Versorgungsrealität wider? Das IQWiG hatte ja gefolgert, dass es das sozusagen nicht abbilde. Wie sehen Sie von den Fachgesellschaften das? Würden Sie durch diesen Anteil an Patientinnen, die einfach gar keinen Zugang zu Bevacizumab hatten, eine Verzerrung erwarten? Welchen Stellenwert hat Beva add on in der Therapie?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe, Frau Lüftner, Sie melden sich. Aber die Frage ging auch ein bisschen an den pharmazeutischen Unternehmer, welche Kenntnisse zum Anteil von Bevacizumab-Vorbehandlung in Deutschland vorliegen. – Aber zuerst Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde nur ganz kurz etwas zitieren. Es gibt jetzt auch relativ gute Daten aus Erstlinientherapiestudien, bei denen man den Einsatz von Bevacizumab optional gestellt hat, und da war es grob die Hälfte der Patientinnen, die das bekommen haben oder bekommen konnten. Die Kontraindikationen sind ja relevant – das ist schon genannt worden; Fistelbildungen, Blutungsherde –, sodass ich es als kaum verzerrend ansehen würde, zumal aus den Studien, in denen es optional drin war, die Ergebnisse mit und ohne Bevacizumab gleich waren. Daher sehe ich darin kein großes Hindernis in Bezug auf die Outcome-Beurteilung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dr. Grabowski, Sie hatten sich auch dazu gemeldet.

Herr Dr. Grabowski (DGGG/NOGGO): Ich würde es ähnlich sehen. Zudem möchte ich mich bei Herrn Wörmann und Frau Lüftner für die vorherigen Aussagen bedanken. Ich sehe es auch als kein Hindernis. Wir haben einen Teil von Patientinnen, die das Bevacizumab aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Nebenerkrankungen nicht bekommen können. Tatsächlich gibt es auch solche Patienten, die diese Substanz nicht bekommen haben.

Zu der vorherigen Frage wollte ich noch etwas erwähnen: Chemotherapie ist eine nebenwirkungsreiche Option, die auch als supportiv betrachtet werden muss, bei fehlenden Daten zum Gesamtüberlebensvorteil. Von daher muss man sehen: Bei diesen Patienten besteht eine Riesenlücke an therapeutischen Möglichkeiten, die sowohl effektiv als auch gut verträglich sind. Auch wenn wir schon über Bevacizumab gesprochen haben: Das ist eine Dreifachkombination, die tatsächlich sowohl nebenwirkungstechnisch als auch logistisch eine Herausforderung darstellt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank für die Ergänzung. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das Meiste ist gesagt. Zu erwähnen ist vielleicht noch der kurze Hinweis, dass Bevacizumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt wird, zum Beispiel in Kombination mit Platin und Taxanen. Das heißt, es gibt einen Teil der Frauen, die vorbehandelt sind. Dann ist es nicht so ganz einfach, das Nichtwirksame nochmals als weitere Therapie zu vermitteln.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, es ging darum, dass nicht so viele zu Beginn Bevacizumab bekommen hatten, oder, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Es ging um die Vortherapie, Erstlinie mit Platin und Taxanen in der metastasierten bzw. in der rezidierten Situation, was hier sehr viel häufiger der Fall ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dann ist es so beantwortet, wie es eben war.

Frau Dr. Müller: Genau, ja. – Vielen Dank; das hat auch schon mal sehr weitergeholfen.

Nach dem, was Sie hier gesagt haben, Frau Lüftner – Sie haben ja auf Firstline-Therapie-Studien abgestellt, bei denen Bevacizumab optional gestellt wurde, was auch nicht ganz den Empfehlungen aus den Leitlinien entspricht, und bei denen sich in den Ergebnissen mit Bevacizumab add-on tatsächlich keine Unterschiede gezeigt hätten, wenn ich Sie richtig verstanden habe –, stelle ich mir natürlich die Frage: Warum wird Bevacizumab, was ja durchaus relevante Nebenwirkungen hat – Sie haben es eben ausgeführt –, dann überhaupt noch empfohlen, und ist da eventuell in der Zukunft irgendetwas absehbar, dass die Empfehlung zumindest etwas abgeschwächt wird?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Zu dieser Frage hat sich jetzt gleich Herr Professor Nindl gemeldet. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi): Noch eine ganz kurze Hinzufügung; auch in der Information ist es jetzt eigentlich schon sehr detailliert von den Fachgesellschaften dargelegt worden: Bevacizumab ist laut den Leitlinien eine Sollbestimmung. Aufgrund dessen, was hinsichtlich des Alltäglichen bekannt ist, gibt es bei den Vortherapien gerade bei diesen metastasierten und rezidierten Zervixkarzinomen in Bezug auf Radiochemotherapien teilweise Kontraindikationen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Zuerst Herr Eheberg und dann Herr Ermisch.

Herr Eheberg (Sanofi): Ich würde gerne ergänzen, dass wir auch keine Interaktions-p-Werte gesehen haben, die darauf schließen ließen, dass dadurch bei unserer Studie hier ein Unterschied entsteht. Spätestens bei den Regionen hätte das ja auch auftauchen können und müssen, und auch das tat es nicht. Insofern sehen wir ähnlich wie in der schon erwähnten Studie hier keinen wesentlichen Unterschied, sodass die Frage, ob mit Bevacizumab vorbehandelt worden ist, auf das Ergebnis eigentlich keinen großen Einfluss haben sollte, zumal schon ausgeführt wurde, dass es eine logistische Herausforderung ist und es eben auch in Ländern wie Deutschland zu einem logistischen Aufwand kommt, wenn vielleicht auch nicht in demselben Maße wie im internationalen Vergleich. Insofern sehen wir die Studienpopulation durchaus als sehr gut übertragbar und sehr repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gerne noch einmal auf die Äußerung von Herrn Grabowski zurückkommen. – Sie haben gerade das Cemiplimab als in eine therapeutische Lücke passend eingeordnet – das ist auch nachvollziehbar –, weil die Chemotherapien nebenwirkungsreich sind. Das führt mich zu der Frage, ob es denn irgendwelche Daten gibt, die besagen, dass die Chemotherapien als nebenwirkungsreiche Option für die betroffenen Patientinnen dann tatsächlich in Bezug auf ihre Symptombekämpfung Vorteile bieten, die diese Nebenwirkungen aufwiegen, wenn man daneben sozusagen die klassische palliativmedizinische Behandlung sieht, die hinsichtlich Symptomlinderung bzw. Schmerzlinderung deutliche Möglichkeiten bietet, und dies eben bei geringerem Nebenwirkungspotenzial. Im Prinzip geht es also um die Frage: Wie rechtfertigt sich der Stellenwert der Chemotherapie bei ihrem ja unbestreitbaren Nebenwirkungspotenzial im Vergleich zu nicht chemotherapiehaltigen symptomatischen Optionen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Grabowski, genau dazu.

Herr Dr. Grabowski (DGGG/NOGGO): Es gibt natürlich die bekannten Daten zu dem Einsatz von Chemotherapeutika bei den Patientinnen mit den bekannten Nebenwirkungen, die da vorkommen können. Sie müssen sich aber die Gruppe von jungen Patienten in

unterschiedlichen klinischen Situationen vorstellen, die mit einer ernsten Erkrankung zu kämpfen haben. Immerhin sehen wir bei dem Einsatz von Chemotherapeutika eine Chance auf ein Ansprechen, was im natürlich individuellen klinischen Fall eventuelle Nebenwirkungen rechtfertigt, die vorkommen können, weil die Dynamik der Erkrankung ohne jegliche Therapie selbstverständlich schwer vorhersehbar ist und sie in ihrem Verlauf auf jeden Fall negativ zu sehen ist. Daher ist bei vielen Patientinnen der Einsatz von Chemotherapeutika, auch deren Nebenwirkungen in Rechnung stellend, auf jeden Fall als eine gute Option zu sehen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ergänzend dazu Frau Lüftner und Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe selber diesen bunten Blumenstrauß von sieben Substanzen zitiert. Da ist von Ifosamid und Topotecan, die ordentliche Nebenwirkungen hervorrufen, bis zu Vinorelbin und Gemcitabin, die kaum welche machen, alles dabei. Das bedeutet: Man kann das, wenn man allein diese sieben Substanzen ansetzt, dem Zustand der Patientin sehr wohl anpassen und die Intensität der potenziell zu erwartenden Nebenwirkungen dem Zustand und dem ECOG-Status der Patientin sozusagen adjustieren. Wenn man so will, ist da für jeglichen Zustand etwas dabei, und das bleibt mit Sicherheit bei einem vernünftigen Onkologen ausgewogen, sodass man die Patientin nicht mit noch weiteren chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen belastet. Das ist das einzig Schöne an diesem bunten Blumenstrauß an Optionen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann direkt dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Ermisch, bitte nehmen Sie es gar nicht persönlich – ich weiß, wie nachdenklich Sie sind –, aber es ist ein bisschen eine Schreibtischfrage, wenn ich das so formulieren darf.

Ich hatte es ganz am Anfang schon gesagt: Die meisten Studien sind gemacht worden, ohne sophisticated Tools zum Patient-reported-Outcome zu integrieren. Die hohe Wertung, die die Chemotherapie in den Leitlinien trotzdem bekommen hat, ist im Wesentlichen auf die klinische Erfahrung im Kontext solcher Remissionen zurückzuführen, was Symptomlinderung angeht, beispielsweise Besserung von Niereninsuffizienz, sodass die Patienten keine Schienen mehr brauchen, weil die Urethra verlegt war, oder solche Dinge. Das finden wir aber in den Studien nicht gut dokumentiert. Insofern ist die Erklärung, warum das in der Praxis so durchgeführt wird, natürlich nicht, dies geschehe, um Patientinnen zu quälen, sondern weil diese Erfolge oder diese Erleichterungen erlebt werden. Trotzdem glaube ich, dass gerade in solchen Konstellationen, bei denen es um sehr palliative Situationen geht, jede Klinikerin oder jede Onkologin und jeder Onkologe sehr schnell dabei ist, die Therapie abzusetzen, wenn Nebenwirkungen auftauchen, die den Erfolg nicht mehr rechtfertigen. Aber das geht ja alles auch nicht ohne die Patientinnen, die in diesen Entscheidungen mittendrin sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich sehe Sie, Herr Kienitz; aber ich denke, Herr Ermisch reagiert gerade auf direkte Ansprache. – Bitte.

Herr Dr. Ermisch: Herr Professor Wörmann, ich nehme das nicht persönlich; das ist gar nicht der Punkt. Es ist nur so: Wenn wir mit Palliativmedizinern sprechen, dann erzählen sie uns sehr eindrücklich, welche Möglichkeiten die Palliativmedizin außerhalb der Onkologika bietet und warum sie für die Patientinnen gerade in solchen sehr kurzlebigen und sehr schwer belastenden onkologischen Situationen vorteilhaft sind. Das ist etwas, bei dem wir uns fragen: Gibt es denn tatsächlich hinreichende Hinweise auf einen Nutzen außer dem nachvollziehbaren Wunsch der Patientin gerade in dieser persönlichen Situation, man möge doch noch irgendetwas tun, wenn man gestehen muss – das ist ja auch die Aussage der Leitlinie –, so richtig nichts mehr tun zu können? Es ist fatal, es ist zeitlich begrenzt, und es ist in jedem Fall, egal welchen Weg man geht, mit Leiden verbunden. – Das ist die Abwägungsfrage, die wir uns stellen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau, auf der Suche nach der Abgrenzung zwischen Chemotherapien unter Best Supportive Care einerseits und Best Supportive Care, die wir so normalerweise darunter verstehen, andererseits.

Einmal noch Herr Wörmann; dann nehme ich Frau Lüftner und anschließend Herrn Kienitz dran. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann haben wir das vielleicht nicht sehr gut dargestellt. Es ist explizit ein Add-on. Ich bin einer der ersten Mediziner in Deutschland, der im Facharzt die Zusatzbezeichnung „Palliativmediziner“ hatte. Es ist immer ein Add-on und nie ein Entweder-oder.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist in diesem Fall so eine Art erweiterte Best Supportive Care. – Frau Dr. Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, ich darf mich auch gleich noch outen: Auch ich bin nicht nur Hämatonkologin, sondern auch Palliativmedizinerin.

Genau das, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, ist ganz wichtig: Es gibt keine Abgrenzung zwischen Systemtherapie und Symptomlinderung einerseits und Best Supportive Care andererseits. Es gibt immer nur die Kombination von all dem. Wenn wir also von einer Zweitlinientherapie bei der hochsymptomatischen Patientin sprechen, dann sprechen wir selbstverständlich damit alle supportiven Maßnahmen an, die im Portfolio zu finden sind, aber mit der Chance, dass die Patientin noch mal aus ihrem tiefen Tal der schweren Symptomlast herauskommt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich gebe zu diesem Themenkomplex noch einmal Herrn Kienitz das Wort; anschließend ist Herr Kranz dran.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich wollte noch einmal in dem ganzen Kontext auch auf das Cemiplimab verweisen, denn wir haben uns in unserer Studie ja gerade mit denjenigen Therapien in dieser Situation verglichen, die wir gerade diskutiert haben. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat, gibt es für diese Substanzen, die noch in der Leitlinie empfohlen sind, keinen Hinweis darauf, dass sie das Gesamtüberleben verlängern.

Aus unserer Sicht konnten wir jetzt für Cemiplimab gerade durch die vorliegende Studie zeigen, dass wir tatsächlich einen Gesamtüberlebensvorteil haben. Für den gesamten Bereich Morbidität und Lebensqualität haben wir im Vergleich zu den genannten Substanzen, die wir in der Studie drin hatten, ebenfalls vielfach signifikante Ergebnisse gesehen. Auch für die schweren Nebenwirkungen, Grad 3, gibt es zumindest in der summarischen Zusammenfassung einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. Insofern will ich in dem Kontext nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir glauben, mit Cemiplimab diese Limitationen überwinden, diese Lücke in der Zweitlinientherapie, die wir gerade diskutiert haben, durchaus gut füllen und da für Verbesserung und Linderung für die Patienten sorgen zu können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Jetzt nehme ich aber Herrn Kranz vom IQWiG dran. – Sie haben eine Frage.

Herr Dr. Kranz: Ich habe eine Frage an die Kliniker; das ist gerade schon angeklungen. Anfang dieses Jahres wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pembrolizumab als Add-on zur Chemotherapie plus/minus Bevacizumab in der Erstlinie beim Zervixkarzinom bei den Patientinnen mit einer PD-L1-Expression größer 1 Prozent festgestellt. Deswegen frage ich, wie hoch der Anteil der Patientinnen im deutschen Versorgungskontext ist, die jetzt bereits in der ersten Therapielinie aufgrund dieses beträchtlichen Zusatznutzens einen Checkpoint-Inhibitor bekommen. Daraus folgt die Frage: Käme für diese Patientinnen eigentlich auch in der zweiten Therapielinie erneut ein Checkpoint-Inhibitor infrage?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer mag auf diese Frage antworten? – Frau Professor Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Völlig richtig, guter Punkt. Das war genau die Studie, die ich auch vorhin im Kopf hatte.

Aber es ist so: Wenn jetzt eine neu diagnostizierte Patientin zu uns kommt und sie die entsprechende PD-L1-Expression hat, dann bräuchte man schon einen verdammt guten Grund dafür, dass es keinen Checkpoint-Inhibitor gibt. Aber Cemiplimab ist ja sozusagen ohne PD-L1-Expression in der Diskussion. Das heißt, da gibt es Patientinnen, die sich in der Erstlinie nicht dafür qualifizieren, woraus sich dann natürlich folgende Frage ergeben wird: Wenn jemand PD-L1-positiv ist und in der Erstlinie schon damit behandelt wird, geben wir es ihm dann auch in der Zweitlinie? – Ich würde meinen, eher nicht; aber das ist eine Frage, die wir über sequenzielle Therapien noch zu beantworten haben, allerdings nicht nur beim Zervixkarzinom, sondern geradezu bei allen Tumorentitäten. Kurzum, hier gibt es durchaus eine Lücke, die vorher überhaupt noch nicht abgebildet ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Kranz, ich glaube, die Frage war ziemlich deutlich beantwortet. Haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Kranz: Ja, ich hätte noch weitere Fragen, auch an den pU gerichtet, wenn ich direkt darf.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte.

Herr Dr. Kranz: Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal auf die Datenschnitte zu sprechen kommen. Sie haben im Dossier Auswertungen zu einem dritten Datenschnitt vorgelegt, wozu wir geschrieben haben, dass dieser weder präspezifiziert war noch von der EMA direkt angefordert wurde. Daher noch einmal die Frage: Was war die Rationale für diesen dritten Datenschnitt?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Antwortet jemand vom pharmazeutischen Unternehmer darauf?

Herr Dr. dos Santos Capelo (Sanofi): Wie Sie bereits erwähnt haben, Herr Kranz, waren die ersten beiden Datenschnitte präspezifiziert. Der dritte Datenschnitt wurde dann bei der EMA nachgereicht, um diese All-Comer-Indikation, die jetzt vorhanden ist, zu begründen. Der dritte Datenschnitt bietet unserer Meinung nach einfach die reiferen Daten auch für die Gesamtmortalität. Die Daten fanden sich auch in der Fachinformation und im EPAR wieder. Das heißt, die EMA hat sie für ihre Entscheidungsfindung verwendet. Das waren die besagten Gründe für die Verwendung des dritten Datenschnittes.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Kranz?

Herr Dr. Kranz: Gut, das waren die Gründe für die Verwendung des Datenschnittes. Es war aber nicht die Rationale, warum er ursprünglich durchgeführt wurde. Aber das würde ich dann erst mal so mitnehmen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Weitere Fragen, Herr Kranz, wo Sie gerade dran sind?

Herr Dr. Kranz: Ich hätte noch eine weitere Frage zu den immunvermittelten UEs. In unserer Dossierbewertung haben wir beschrieben, dass unklar ist, welche Operationalisierung für die immunvermittelten UEs in Modul 4 eigentlich verwendet wurde, und dass immunvermittelte SUEs gänzlich gefehlt haben. In der Stellungnahme wird jetzt vonseiten des pU beschrieben, dass die Anzahl der Adverse Events of Special Interest – darunter fallen auch die immunvermittelten UEs – insgesamt sehr niedrig war und deswegen keine weiteren Auswertungen vorgelegt wurden.

Wir haben uns das nochmals angeschaut und festgestellt, dass schwere immunvermittelte UEs – wir wissen zwar nicht, welche Operationalisierung zugrunde liegt – bei insgesamt 12 Prozent der Patienten im Interventionsarm aufgetreten sind. Also handelt es sich hier mitnichten um einzelne Ereignisse. Deswegen würde ich es hier gerne noch einmal versuchen: Welche Operationalisierungen lagen denn jetzt für die immunvermittelten UEs in Modul 4

vor? War dafür der Einsatz von Kortikosteroiden notwendig, um ein Ereignis festzustellen, oder war diese Operationalisierung unabhängig von dem Einsatz von Kortikosteroiden oder anderen Immunmodulatoren?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Konkrete Frage: Wie wurden schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse operationalisiert? – Herr Nindl, melden Sie sich dazu oder zu etwas anderem?

Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi): Ich wollte mich nicht zu diesem Punkt melden. Der Punkt, zu dem ich mich gemeldet hatte, ist bereits adressiert worden ist. Ich hatte aus dem Datenschnitt nachzutragen. Zu dieser Frage würde ich an Herrn Eheberg verweisen

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg. – Herr Eheberg, Sie sind stumm; maximal schlecht zu hören, würde ich sagen.

Herr Eheberg (Sanofi): Ich hoffe, ich kann das erläutern. Wir haben da nachgehakt. Soviel wir gesehen haben, ist es nicht nur die Behandlung mit Kortikosteroiden gewesen, auch wenn das sicherlich ein wesentlicher Grund dafür ist. Es war aber nicht der einzige. Eine erschöpfendere Antwort, wie es operationalisiert ist, konnten wir von Regeneron an dieser Stelle nicht bekommen. Da müssen Sie mit den 12 Prozent erst einmal vorliebnehmen. Leider Gottes haben wir keine weitere Erklärung darüber bekommen, welche Patienten oder welche Kriterien da herangezogen worden sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Das ist auch eine klare Antwort: Es bleibt unklar. Gut. – Dann würde ich gerne gemäß der Rednerliste mit Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband weitermachen.

Herr Schmidt: Das Thema der PD-L1-Expression ist eben schon angeklungen; Herr Kranz hat jetzt schon danach gefragt. Wir haben gesehen, dass ausweislich der Unterlagen für sehr viele Patienten der PD-L1-Status nicht bekannt ist. Das sind in der Kontrollgruppe und in der Interventionsgruppe jeweils mehr als die Hälfte der Patienten. Es gibt Anwendungsgebiete, in denen Cemiplimab von der Zulassung her an die PD-L1-Expression geknüpft ist, zum Beispiel beim NSCLC. In der vorliegenden Studie haben wir jetzt hier die beschriebene Situation, dass der PD-L1-Status bei mehr als der Hälfte der Patienten unbekannt ist. Uns würde Folgendes interessieren: Warum ist dieser Wert nicht erhoben worden? Das ist an dieser Stelle eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau, das ist eine wichtige Frage: Wo bleibt der Wert?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Nach den Kenntnissen, die wir haben, ist die Rationale dafür, dass das eben nicht von Anfang an ganz systematisch bei allen Patienten erhoben worden ist, Folgendes: Von vornherein wurde, was sich auch an der Zulassung widerspiegelt, eine Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status angestrebt, also für alle Patienten, die in diesem fortgeschrittenen Stadium sind. Das hat sich auch in den Studiendaten tatsächlich so bewahrheitet, und dementsprechend hat die EMA das auch so akzeptiert und bewertet. – Ich weiß nicht, Herr Eheberg, ob Sie noch eine Ergänzung haben.

Herr Eheberg (Sanofi): Ich wollte gerade noch einmal etwas auf Herrn Kranz antworten. Insofern habe ich zu diesem Punkt nichts zu ergänzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ungewöhnlich ist es trotzdem, denn das ist das Ergebnis, dass die Zulassung nicht auf PD-L eingeschränkt ist. – Herr Schmidt, nehmen Sie die Antwort so?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich kann leider tatsächlich nichts Genaueres dazu sagen, weil wir persönlich, wie gesagt, mit der Studiendurchführung nicht betraut waren.

Herr Schmidt: Frau Behring, wir nehmen das so mit. Also, wir sind nicht schlauer; aber das ist okay. – Vielen Dank für die Rückmeldung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, haben Sie etwas dazu beizutragen? Warum wurde es nicht erhoben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hatte noch einen Punkt zu den immune-related Events, weil das so stehen geblieben war; aber das passt jetzt vielleicht nicht. Ich war unzufrieden, weil das mit den Nebenwirkungen für uns ein wichtiger Punkt ist. Soll ich es später machen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nein, machen Sie es jetzt; Sie reden eh schon.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns im Wesentlichen auf die Publikation bezogen. Da waren 15,7 Prozent immune-related Events – das ist Supplement 6 in dem New England Journal Paper – und, wenn ich es richtig gesehen habe, 5,3 Prozent Grad 3 und 4. Grad 3 und 4 wird so definiert, dass man nicht unter eine Kortikoid-Dosis von 10 mg gekommen wäre. Das waren die Zahlen, mit denen wir hier gearbeitet haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, das ist vielleicht noch einmal hilfreich für Herrn Kranz. – Vielen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Eheberg.

Herr Eheberg (Sanofi): Der Grund, warum das bei uns im Dossier nicht aufgetaucht ist, liegt darin: Wir haben eine Einschränkung von Patienten ohne Gemcitabin im Dossier. Sie haben auf die Gesamtpopulation geschaut. Wir haben aber eine eingeschränkte Population. Ich gehe davon aus, dass bei unserer Population tatsächlich die Zahl so weit gesunken ist, dass sie nicht mehr in diesen Berichtspflichten im AMNOG-Verfahren ist. Deswegen tauchen sie bei uns nicht auf. Das ist tatsächlich nicht deswegen geschehen, weil wir den immunvermittelten UEs keine Bedeutung beimessen, sondern weil sie in der Gruppe, die wir betrachten, eben nicht mehr in derselben Häufigkeit auftreten.

Wir haben, wie Sie gerade erwähnten, in der Gesamtpopulation 5,6 Prozent, und wenn Sie sich die Gruppe von Gemcitabin anschauen oder sie herausnehmen, dann verschieben sich diese Prozentzahlen natürlich. Wir betrachten selbstverständlich nur diejenigen Patienten, bei denen Gemcitabin nicht mit betrachtet worden ist, um eben die Population darzustellen, zu der wir nach dem G-BA-Beratungsgespräch aufgefordert worden sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Eheberg, Ihre Tonqualität fluktuiert immer noch etwas. Aber ich glaube, es ist angekommen, was Sie sagen wollten: Es gibt hier im Dossier eine andere Population, als sie in der Publikation im New England Journal betrachtet worden ist. – Frau Müller, Sie sind noch mal dran mit Ihrer ursprünglichen Frage.

Frau Dr. Müller: So ganz habe ich es auch noch nicht verstanden, warum Ihnen die Daten für die schweren immunvermittelten UEs in dieser Teilpopulation nicht vorliegen. Die Teilpopulation wurde ja gebildet, weil Gemcitabin herausgerechnet wurde, und Gemcitabin wurde herausgerechnet, weil das in der S3-Leitlinie nicht so empfohlen wird wie die anderen, auch wenn wir jetzt eben von Frau Lüftner gehört haben, dass es zu den nebenwirkungsärmeren Optionen gehört. Also, richtig verstanden habe ich es noch nicht.

Ich wollte noch mal ganz kurz zurück – ich weiß, wir haben es ausführlich diskutiert – zu der Frage der Monochemotherapien, die in der S3-Leitlinie eindeutig empfohlen werden und für die, wie wir gehört haben, ein Großteil der Patienten bei diesem speziellen Kollektiv infrage kommt, das eben relativ jung ist, unter starken Symptomen leidet, aber deshalb nicht unbedingt präfinal ist, was ja auch so eine Eigenschaft des Zervixkarzinoms ist.

Frau Behring hatte gefragt: Sind die Mono-CTs eher kausal oder eher symptomlindernd? Sie haben sich jetzt auf „symptomlindernd“ bezogen, abgesetzt gegen „Verlängerung des Gesamtüberlebens“, die für die Monochemotherapie nicht gezeigt werden konnte. Der Grund, dass Sie es geben, ist also die Symptomlinderung. Das steht ja beim Zervixkarzinom, das lokal stark fortschreitet, in Nachbarorgane einwächst usw., sehr im Vordergrund. Aber ist es deshalb nicht kausal? Es könnte ja auch etwas kausal *und* symptomlindernd sein. Ich frage also einfach noch mal ein bisschen zur Einordnung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Frau Müller, an Ihnen ist wirklich eine Onkologin verloren gegangen; das darf man mal so sagen.

Tatsächlich ist das eine von dem anderen nichts zu trennen. Wir haben in der Zweitlinie ganz offensichtlich zu zwei Dritteln eine chemotherapieresistente Erkrankung vor uns, und bei einem weiteren Drittel ist noch eine gewisse Sensitivität für Chemotherapie vorhanden. Diese Sensitivität führt zu den genannten niedrigen Remissionsraten und die Remission wiederum zur Symptomlinderung. Ich bin völlig bei Ihnen: Es gibt eben noch ein gewisses Restansprechen bei einer Minderheit, und das ist so ungefähr ein Drittel der Patientinnen. Uns reicht da zur Not auch schon eine Stabilisierung der Erkrankung, die der Patientin Luft gibt, irgendwie noch ihren Alltag zu meistern.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Sie betonen gerade noch einmal sehr stark den palliativen Ansatz dieses Einsatzes. Aber gibt es dann tatsächlich gar keine Patienten oder keinen relevanten Anteil von Patienten für Best Supportive Care alleine, ohne dass die symptomlindernde Wirkung von Chemotherapien zum Einsatz kommt? Gibt es Patienten, denen Sie ausschließlich Best Supportive Care anbieten?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): War da nochmals ich angesprochen? – Ab einem ECOG 3 riete ich der Patientin an, keine Systemtherapie mehr zu machen, weil ich dann die Balance zwischen Chancen auf Linderung und Nebenwirkungen nicht mehr gewährleisten würde. Die Intervention bei ECOG 3 ist auch eine Frage der Betrachtung. Es gibt Patientinnen, die sich dann die Stunde zusammenreißen. Also, ich würde ab ECOG 3 nicht mehr behandeln, und bei einem ECOG 2 braucht es ein Gespräch mit der Patientin; aber die junge Patientin wird sich für die Therapie entscheiden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Sehr interessant; vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Ich schaue jetzt noch mal in die Runde. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Gut, es gibt also doch eine Gruppe, wie ich Sie verstanden habe. Es ist eine relativ kleine Gruppe ECOG 3, weil die jung sind, oder ist es eine größere Gruppe? Ich frage danach, weil es für uns durchaus wichtig ist.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ECOG 3 sind Patientinnen, die Sie schon behandelt haben; sie haben die Zweitlinie schon gehabt, und danach werden sie üblicherweise ECOG 3. Dann würde ich der Patientin abraten. Wir müssen immer das gleiche psychologische und Quality-of-Life-Moment sehen. Das ist in der Zweitlinie so, und es würde sich auch in die Drittlinie hinein tradieren. Aber ab einem ECOG 3 würde ich die Patientin nicht mehr behandeln. Sie ist aber normalerweise aus der Zweitlinie herausgekommen. In der Zweitlinie hat sie noch einen Einsen oder einen Zweier, meistens.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Weitere Fragen? – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Vielleicht etwas abschließend nach dieser Diskussion: Es wäre für uns als Verband essenziell, dass hier tatsächlich eine zulassungsbegründende und versorgungsrelevante Studie berücksichtigt wird, nicht nur aus Gründen der Verfahrenskonsistenz. Aus unserer Sicht müssen hier einfach die Möglichkeiten zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die jetzt auch rechtlich bestehen, genutzt werden. Für genau solche Fälle wurden diese Grundlagen geschaffen. Formale Gründe stehen dem nicht mehr im Wege. Ich glaube, medizinisch wurde das aber hinreichend begründet.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gut, wunderbar. – Das war eine sehr spannende Diskussion. – Herr Kienitz, trauen Sie sich zu, das zusammenzufassen?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi): Ich werde mal einen Versuch starten, Frau Behring. – Zunächst einmal vielen Dank für die lebhafteste Diskussion. Sie war für uns auf alle Fälle erhellend. Ich glaube aber schon, dass wir auch im Rahmen dieser Diskussion ganz gut gesehen haben, dass

Cemiplimab durchaus eine gewisse Lücke in der Zweitlinientherapie füllt, sodass wir auch wirklich glauben, dass das Präparat da einen deutlichen Zusatznutzen hat.

Auch die Diskussion um die Best Supportive Care-zVT hat gezeigt, dass die klassische zVT, also die klassische Best Supportive Care, was nur auf eine Symptomlinderung oder eine Lebensqualitätsverbesserung abzielt, bei den Patientinnen, die wir mit Cemiplimab adressieren, tatsächlich in der Regel keinen Platz hat, vielleicht abgesehen von wenigen Ausnahmen. Daher glauben wir auch da, dass wir eine passende Studie haben, um gegen das, was die Leitlinie empfiehlt, einen Zusatznutzen nachweisen zu können, und dass dies wirklich für die Patientinnen einen erheblichen Mehrwert bietet, sodass also die Zuerkennung des erheblichen Zusatznutzens aus unserer Sicht durchaus gerechtfertigt wäre. – Ja, dies als mein hoffentlich positives Fazit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau; es kommt immer auf die Sichtweise an. – Gut. Vielen, vielen Dank für all Ihre Diskussionen. Wir werden das alles wägen, was Sie gesagt haben.

Ich schließe die Anhörung und wünsche Ihnen ansonsten noch einen schönen warmen Nachmittag.

Schluss der Anhörung: 11:51 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-109-z Cemiplimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Cemiplimab

[Behandlung des rezidivierenden/metastasierenden Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Strahlentherapie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab L01XC3 Libtayo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.
Zytostatika	
Bleomycin L01DC01 Bleocell	Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet: - Plattenepithelkarzinomen (SCC) von [...] Zervix
Carboplatin L01XA02 generisch	Carboplatin ist zur palliativen Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung angezeigt.
Cisplatin L01XA01 generisch	Cisplatin wird angewendet in Kombination mit einer Strahlentherapie zur Behandlung des Zervixkarzinoms. Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.
Ifosfamid L01AA06 generisch	Palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.
Mitomycin L01DC03 generisch	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: - fortgeschrittenes Zervixkarzinom - [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Topotecan L01XX17 generisch	In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser zu rechtfertigen.
Monoklonale Antikörper	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom angewendet.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-109-z (Cemiplimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	21
Referenzen.....	24

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Events
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitors
TRAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Zervixkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2036 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Systematischen Reviews identifiziert.

3.3 Leitlinien

AWMF, 2022 [2] & [3].

Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe) (DGGG)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2

Zielsetzung/Fragestellung

Diagnostik und Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Es erfolgte eine systematische Suche in Medline (via Pubmed) und Cochrane zu drei verschiedenen Zeitpunkten: am 21.10.2017; 23.05.2018 und am 31.12.2018. Es wurde insgesamt ein Suchzeitraum vom 01.03.2013 bis zum 31.12.2018 abgedeckt.

LoE/GoR

Tabelle 3: Schema der verwendeten Evidenzklassifikation nach SIGN

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias) .
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias).
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias).
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist.
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist.
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

FIGO-Stadium IV Histologisch gesichertes invasives Zervixkarzinom Stadium IVA und IVB:

8.18.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Im <i>Stadium IVA</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> in ausgesuchten Fällen: <ul style="list-style-type: none"> primäre Exenteration; 	
	Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> R(CH)T ist Therapie der Wahl. 	
	Starker Konsens	

(...) Unter R(CH)T wird in der vorliegenden Leitlinie die simultane Radiochemotherapie mit Cisplatin als Radiosensitizer verstanden.

8.19.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2021
EK	Im <i>Stadium IVB</i> sollte folgendermaßen therapiert werden:	
	Operation: <ul style="list-style-type: none"> Symptomorientierte Therapie; 	
	Radiotherapie oder Radio(chemo)therapie: <ul style="list-style-type: none"> Symptomorientierte Therapie; 	
	Medikamentöse Therapie: <ul style="list-style-type: none"> Die palliative Systemtherapie ist die Therapie der Wahl; 	
	Weitere Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> best supportive care; 	
	Palliativmedizin: <ul style="list-style-type: none"> Palliativmedizinische Frühintervention. 	
	Starker Konsens	

Der Begriff „palliative Therapie“ umfasst in der vorliegenden S3-Leitlinie die komplette Behandlung der Patientinnen mit unheilbarer Erkrankung. Dies ist zum Beispiel in der metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Situation (\geq FIGO-Stadium IIB) der Fall. „Palliative Therapie“ meint somit nicht ausschließlich die spezielle Palliativmedizin nach Abschluss der onkologischen Therapie. Die palliative Therapie erfolgt unter verschiedenen stadien- und situationsabhängigen Zielvorstellungen: (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt eine gute Gelegenheit dar, sich festzulegen, welches dieser Ziele in der jeweiligen Situation für die Patientin im Vordergrund steht. Eine

Therapieempfehlung wie „weitere Therapie unter palliativen Gesichtspunkten“ ist in diesem Zusammenhang zu unspezifisch.

Strahlentherapie

10.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Intensitätsmodulierte Techniken sollten zur optimalen Schonung des umliegenden Gewebes in der primären Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms zum Einsatz kommen.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [334]	
	Starker Konsens	

Wesentliche Neuerungen im Kapitel Medikamentöse Therapie:

- Primärbehandlung:
 - Der Standard der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom in den Stadien \leq FIGO Stadium II ist entweder die Operation oder die Radio(chemo)therapie (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie). Mitte der 90er Jahre sind randomisiert kontrollierte Studien mit Vergleich Strahlentherapie plus/ minus simultane Chemotherapie durchgeführt worden (siehe Kapitel 10.1.4 Indikation zur primären Radiatio oder Radio(chemo)therapie).
 - Die medikamentös eingesetzte Substanz war zumeist die Cisplatin-Monotherapie. Medikamentöse Kombinationstherapien haben bei erhöhter Toxizität keine signifikante Verbesserung des Progressionsfreien- oder des Gesamtüberlebens gezeigt [363-365, 368-373] (siehe Kapitel 10.1.4). In der primären und der adjuvanten Situation hat sich in keiner Studie ein Vorteil dafür gezeigt, neben der Chemotherapie eine zusätzliche zielgerichtete Therapie einzusetzen. Somit sind die derzeitigen Standardtherapie Protokolle in der Primärsituation Protokolle ohne zielgerichtete Therapien.
 - Die systemische Chemotherapie ist als integraler Bestandteil der kombinierten Radio(chemo)therapie einer der Standards in der Primärbehandlung der Patientin mit Zervixkarzinom [363-365, 373]. Zielgerichtete Therapien haben lediglich aufgrund der vorgestellten Daten der GOG 240-Studie) in der primär metastasierten, persistierendem oder rezidierten Situation einen potentiellen Nutzen bei erhöhtem Nebenwirkungsspektrum (siehe Kapitel 18.3.5.1 Zielgerichtete Therapie). Die individuellen Therapieziele müssen hier mit der Patientin besprochen werden (siehe Empfehlung 8.6)
 - Das gleiche Prinzip gilt für die adjuvante Radio(chemo)therapie, bei der Studien ebenfalls einen Vorteil der Radio(chemo)therapie gegenüber der alleinigen Radiatio gezeigt haben [94, 245, 366, 431] (siehe auch Kapitel 10.1.5 Adjuvante Radio(chemo)therapie). Aufgrund der Erhöhung der Morbidität durch die Kombination mehrerer Verfahren gilt das unimodale Prinzip der alleinigen Operation beziehungsweise der alleinigen Radio(chemo)therapie nach histologischer Definition des Bestrahlungsfeldes [432] (siehe Kapitel 8 Grundlagen der Therapie).
 - Zwei Therapieoptionen in der Primärbehandlung sind derzeit in der kritischen Diskussion: Die neoadjuvante Chemotherapie und die verlängerte adjuvante Chemotherapie nach Radio(chemo)therapie.

- Bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie nach Operation oder nach Bestrahlung bzw. Radio(chemo)therapie ist aufgrund der großen Heterogenität der Studien und der zum Teil kleinen Fallzahlen keine Aussage möglich. Die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie wurde bei Hochrisikopatientinnen mit mehreren Risikofaktoren L1, V1, tiefer Stromainfiltration, bei R1-Resektion oder fortgeschrittenen Tumoren (\geq FIGO-Stadium IIB) gestellt. Nach den vorliegenden Studien führt eine konsolidierende Chemotherapie nach Operation bzw. nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie zu keiner sicheren Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erhöhter Toxizität [442] (siehe auch Kapitel 10.1.7 Adjuvante Chemotherapie nach abgeschlossener Radio(chemo)therapie).
- Lokalrezidiv und Metastasierung:
 - Bei der Patientin mit Zervixkarzinom liegt häufig bei der Erstdiagnose bereits eine fortgeschrittene Erkrankung vor. In Analogie zur aktuellen FIGO-Klassifikation von 2019 gelten Patientinnen mit paraaortalen Lymphknoten nicht als Fernmetastasiert. Allerdings haben diese Patientinnen weiterhin eine schlechte Prognose. Dieser Aspekt ist ein wichtiger Bestandteil des Aufklärungsgespräches über die Prognose und der Auswahl der Therapiestrategien, um eine unnötige Morbidität bei nicht effektiver Langzeittherapie zu vermeiden.
 - Lokalrezidiv: Die Indikation zur medikamentösen Therapie beim Lokalrezidiv ist abhängig von der bildgebenden Diagnostik mit vorhergehendem Ausschluss von Fernmetastasen. Bestehen keine Fernmetastasen so kann eine Therapieentscheidung bei lokalem Tumorrezidiv getroffen werden in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin, der Lokalisation und Ausdehnung des Lokalrezidivs und der Art der Primärtherapie (siehe Kapitel 17 Lokalrezidiv). Die Behandlung des Lokalrezidivs ist abhängig von der Vorbehandlung und dem Primärstadium und umfasst das komplette Spektrum von exenterativen operativen Eingriffen bis zur Radio(chemo)therapie beziehungsweise der Radiotherapie in Abhängigkeit von der Vorbestrahlung beziehungsweise der medikamentösen Vorbehandlung. Chemotherapeutikum der Wahl ist Cisplatin für die Kombination mit der Strahlentherapie (siehe Kapitel 10 Strahlentherapie). Als alleinige medikamentöse Therapie sind verschiedene Cisplatin-Kombinationen mit Paclitaxel (135 mg/m^2), Vinorelbin (30 mg/m^2 Tag 1 + 8), Gemcitabine (1000 mg/m^2 Tag 1 + 8) und Topotecan ($0,75 \text{ mg/m}^2$ Tag 1, 2 und 3) getestet worden [443]. Die Kombinationstherapien unterscheiden sich nicht wesentlich in ihrer Wirksamkeit [444], wobei bis dato einzig die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan einen Überlebensvorteil gegenüber der Cisplatinmonotherapie gezeigt hat [445]. Diese kann aber unter anderem auch daran liegen, dass die anderen Studien bei nicht Erreichen des Primärzieles, das heißt Unterschiede im krankheitsfreien Überleben abgebrochen worden sind und die Datenlage für das Erreichen des Endziels Gesamtüberleben deshalb nicht weiterverfolgt worden ist. Die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel zeigt im Vergleich zur Kombination von Cisplatin mit Gemcitabine oder Vinorelbin eine höhere Ansprechrate bei niedrigerem Nebenwirkungsspektrum [443, 444]. Die am häufigsten verwendeten Therapien sind die Kombination aus Cisplatin mit Paclitaxel und Cisplatin mit Topotecan.
 - Metastasen: Im Hinblick auf die Metastasierung muss die Frage primär beantwortet werden, ob es sich um eine isolierte Metastasierung oder eine ausgedehnte Organmetastasierung beziehungsweise lokoregionäre Metastasierung im paraaortalen Lymphknotenbereich handelt. Bei isolierter Metastasierung kann mit der Patientin diskutiert werden, ob eventuell ein operativer Eingriff oder eine lokoregionäre Strahlentherapie eine Option darstellt. Gegebenenfalls kann dieses auch mit einer anschließenden Chemotherapie kombiniert werden. Hier ist erneut

die Kombination Cisplatin plus Paclitaxel beziehungsweise Cisplatin plus Topotecan in den Standarddosierungen (s.o.) die Option der Wahl. Seit 2015 ist Bevacizumab in Deutschland für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der ersten Linie in Kombination mit Cisplatin/Topotecan oder Cisplatin/Paclitaxel zugelassen. In der GOG240-Studie konnte ein Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; $p=0,007$) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; $p = 0,0002$) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; $p = 0,003$) erreicht werden [446]. Mittlerweile gilt die Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel und Bevacizumab als Standard in der first-line Therapie des persistierenden, rezidivierten oder metastasiertem Zervixkarzinom. Analog den Daten aus der JCOG0505-Studie kann Cisplatin durch Carboplatin ersetzt werden. Dies führt bei gleicher Effektivität zu einer geringeren Rate an Neutropenien und Niereninsuffizienz [447]. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]. Bei den platinnativen Patientinnen konnte ein Überlebensvorteil von Cisplatin vs. Carboplatin in der gleichen Studie gezeigt werden (Gesamtüberleben 13,0 Monate vs. 23,2 Monate; HR, [1,571; 95 %-KI, 1,06 - 2,32]) [447]. Für Patientinnen mit Progress nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Overall-Survival im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt. Mögliche Therapieoptionen bei Wunsch nach Therapie werden in Kapitel 18.3.5.2 beschrieben. Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie 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 Gesamtansprechraten 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) (s. Kapitel 18.3.5.2) [449]. Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientin mit Metastasierung ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechraten auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten. (...)

18.3.5. Medikamentöse Therapiearten in der metastasierten Situation

18.4	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad 0	<p>Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen.</p> <p>Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen.</p>	
Level of Evidence 1+	Literatur: [444, 447, 696]	
	Starker Konsens	

18.5	Evidenzbasiertes Statement	Geprüft 2021
Level of Evidence 1+	<p>Kombinationstherapien haben eine höhere Morbidität und Toxizität als die Monotherapie.</p> <p>Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate.</p> <p>In Bezug auf das Gesamtüberleben konnte bisher nur für die Kombination Cisplatin mit Topotecan ein geringer absoluter Überlebensvorteil gezeigt werden.</p>	
	Literatur: [444, 693, 695]	
	Starker Konsens	

Eine medikamentöse Systemtherapie von Metastasen beinhaltet nach Aussage der Cochrane-Analyse von 2012 optimaler Weise die Gabe von Cisplatin [444]. Nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen mit 50 mg/m². Eine Dosiserhöhung auf 100 mg/m² alle 21 Tage resp. 20 mg/m² Tag 1-5 alle 21 Tage erhöhte die Ansprechrate, aber nicht das Überleben. Bei den Kombinationschemotherapien mit Cisplatin konnte im Vergleich zu einer Monotherapie die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben signifikant verbessert werden. Lediglich bei der Kombination aus Cisplatin plus Topotecan konnte eine geringe Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden [445]. Eine Verbesserung des Gesamtüberlebens beim Vergleich aller Kombinationstherapien vs. Monotherapie konnte in der vorliegenden Meta-Analyse nicht gezeigt werden [444].

Im Vergleich zu einer cisplatinhaltigen Monotherapie erhöht eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin erwartungsgemäß das Risiko für Nebenwirkungen. Im Cochrane-Review wurden für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur Monotherapie die folgenden Toxizitätsraten (nach CTCAE 2006) ermittelt:

- Neutropenien Grad 3/4
(4 Studien, n=1073): risk ratio 0,04, 95 % KI 0,02-0,12 (1,4 % vs. 36,7 %)
- Thrombozytopenien Grad 3/4

- (4 Studien, n=1104): risk ratio 0,16, 95 % KI 0,05-0,48 (2,1 % vs. 18,3 %)
- Infektionen Grad 3/4
(2 Studien, n=552): risk ratio 0,42, 95 % KI 0,22-0,81 (4 % vs. 9,8 %)
- Renale Dysfunktion Grad 3/4
(3 Studien, n=980): risk ratio 0,81, 95 % KI 0,46-1,41 (5 % vs. 5,5 %, n.s.)
- Neuropathie Grad 3/4
(2 Studien, n=552): risk ratio 1,39, 95 % KI 0,45-4,33 (2,5 % vs. 1,8 %, n.s.)

Daten zur Lebensqualität wurden lediglich in 3 von 26 Studien berichtet. Hierbei zeigten die verfügbaren Daten trotz der erhöhten Toxizitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zwischen einer cisplatinhaltigen Monotherapie und der Kombinationstherapie mit Cisplatin [444].

Patientinnen, die auf eine palliative Chemotherapie ansprechen, zeigen trotz erhöhter Toxizität bei den Kombinationstherapien kaum Einschränkungen in der Lebensqualität [444].

Nach den vorliegenden vergleichenden Studien ist eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel den anderen Chemotherapieregimen in Bezug auf Ansprechraten und PFS überlegen [697, 698]. Der Endpunkt Überleben wurde bei fehlender Überlegenheit einer der 4 Substanzkombinationen und somit konsekutivem Abbruch der Studie nicht verfolgt. Es wurde extrapoliert, dass die Kombination aus Cisplatin mit Topotecan und Cisplatin mit Paclitaxel äquipotent sind. Die empfohlenen Dosierungen sind: Cisplatin 50 mg/m² Paclitaxel 135 mg/m² alle 3 Wochen. Eine Alternative ist die Gabe von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin [693].

Long et al. 2005 konnten zeigen, dass die Kombinationstherapie aus Cisplatin/Topotecan zu einem leicht aber signifikant erhöhten Gesamtüberleben (6,5 vs 9,4 Monate [HR 0,76]) im Vergleich zur Cisplatinmonotherapie führt [695]. Diese Studie wurde auch in der Cochrane-Analyse von 2012 aufgenommen. Aufgrund der inkompletten und insuffizienten Darstellung der Gesamtüberlebensdaten in den anderen Studien (z. B. häufiger primärer Endpunkt Ansprechraten) konnte aber keine gepoolte Analyse durchgeführt werden. Daher wurden in der Cochrane-Analyse die Ergebnisse der Einzelstudien deskriptiv beschrieben [444].

18.6	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: 0	Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden.	
Level of evidence: 1+	Literatur: [447, 696]	
	Starker Konsens	

18.7	Evidenzbasierte Empfehlung	Neu 2021
Empfehlungsgrad: B	Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden.	
Level of evidence: 1-	Literatur: [447]	
	Starker Konsens	

Cisplatin kann durch Carboplatin ersetzt werden Dies gilt insbesondere bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei Patientinnen, die bereits Cisplatin im Rahmen einer Radiochemotherapie erhalten haben. Im Rahmen der JCOG 0505-Studie erhielten die Patientinnen entweder 6 Zyklen Cisplatin (50 mg/m² mg/m²) d2 / Paclitaxel (135) d1 oder Carboplatin AUC5 d1 / Paclitaxel (175 mg/m²) d1 alle drei Wochen [447].

43 % bzw. 50 % der Patientinnen hatten bereits eine Radiochemotherapie mit Cisplatin bzw Carboplatin (nur 2 Patientinnen) erhalten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (HR 0,99; 90 %-KI 0,79-1,25) sowie der Gesamtansprechrate (63 % versus 59 %). Im Carboplatinarm wurden signifikant weniger Neutropenie sowie Raten an Niereninsuffizienz, Übelkeit und Erbrechen gesehen. Allerdings war die Rate an Thrombozytopenien und sensorischer Neuropathien höher. Im Rahmen einer Posthoc-Analyse konnte gezeigt werden, dass die vorherige Cabe von Cisplatin das Therapienansprechen auf Carboplatin beeinflusst. Es zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens in der cisplatin-vorbehandelten Gruppe. Hingegen hatten chemo-naïve Patientinnen mit Carboplatin tendentiell ein geringeres Überleben (medianes Überleben 13 Monate versus 23 Monate, HR 1,57 95 %-KI 1,06 2,23). Im Rahmen eines systematischen Reviews, der insgesamt 17 Studien mit über 1181 Patientinnen einschloss, konnten die Ergebnisse der JCOG 0505 bestätigt werden. Es zeigte sich zwar ein signifikanter Unterschied zwischen Cisplatin / Taxol und Carboplatin / Taxol bezüglich PFS (6,9 Monate versus 5 Monate; p=0,03), jedoch kein Unterschied hinsichtlich OS (12,87 Monate versus 10 Monate; p=0,17) sowie RR (48,5 % versus 49,3 %)[696].

Für Patientinnen, die bereits im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radio(chemo)therapie Cisplatin erhalten haben, steht somit im Rahmen der palliativen Chemotherapie alternativ zu einer erneuten Therapie mit Cisplatin auch Carboplatin zur Verfügung [699].

18.3.5.1. Zielgerichtete Therapie

18.8	Evidenzbasierte Empfehlung	Modifiziert 2021
Empfehlungsgrad B	Patientinnen mit metastasierten oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom sollten simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio (-chemo) therapie – zur palliativen first-line Chemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten.	
Level of Evidence 1+	Literatur: [446]	
	Konsens	

Der Stellenwert einer zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (15 mg/kg, q3w) zu einer platinhaltigen (Cisplatin/Paclitaxel) bzw. platinfreien Kombinationstherapie (Topotecan/Paclitaxel) wurde in der vierarmig randomisierten GOG-Studie 240 (Phase III) evaluiert. Sie zeigten in der finalen Auswertung, dass durch die zusätzlichen Gabe von Bevacizumab (VEGF-Inhibitor) zur palliativen Chemotherapie (Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel) ein kombinierter Überlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) erreicht werden konnten. Es konnte ein negativer Rebound-Effekt nach Bevacizumab (kürzeres Überleben nach Bevacizumab) ausgeschlossen werden, da das Überleben nach Progression („post progression survival“) sich nicht signifikant unterschied (8,4 Monate versus 7,1 Monate; HR 0,83 [95 %-KI 0,66-1,05]; p=0,06) [446]. Auf Grund dieser Daten erhielt Bevacizumab 2015 die Zulassung in Deutschland für diese Indikationsstellung mit den entsprechenden Chemotherapieregimes. Im klinischen Alltag wird allerdings häufig Cisplatin durch Carboplatin auf Grund der vergleichbaren Effektivität (JCOG0505Studie) und der geringeren Raten an Neutropenien und Niereninsuffizienz ersetzt. Eine kürzlich publizierte Netzwerkmetanalyse bestätigt dieses Vorgehen auf Grund der anzunehmenden Äquieffektivität [448]

Beide Chemotherapieregimes (Cisplatin/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab vs. Topotecan/Paclitaxel mit oder ohne Bevacizumab) zeigten ein ähnliches Gesamtüberleben, in der Topotecan/Paclitaxelgruppe wurde aber ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben festgestellt [9]. Ein direkter Vergleich der Anwendung von Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gegen die einzige in dieser Situation in Deutschland zugelassene Kombinationstherapie mit Cisplatin/Topotecan liegt nicht vor. Die Chemotherapiepartner zu Bevacizumab in der GOG 240-Studie [9] sind auf Basis der Daten von Monk et al. [14], die ebenfalls in der Cochrane Meta-Analyse von 2012 [5] von genannt werden, ausgewählt worden.

Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhöht die Nebenwirkungsrate. Hierzu gehören Bluthochdruck (CTCAE Grad II oder höher: 25 % vs. 2 %), thromboembolische Ereignisse (CTCAE Grad III oder höher: 8 % vs. 2 %), Neutropenien (CTCAE Grad IV oder höher: 36 % versus 26 %) sowie gastrointestinale Fisteln (Grad III oder höher: 3 % vs. < 1 %) bzw. urogenitale Fisteln (Grad II: 4 % vs. < 1 %). Fisteln traten in der Regel nur bei Patientinnen mit vorangegangener Strahlentherapie auf. Keine der unter einer Bevacizumab aufgetretenen Fisteln führte zu einer notfallmäßigen chirurgischen Intervention, Tod oder Sepsis [446]. Febrile Neutropenien (CTCAE Grad III oder höher), gastrontestinale Blutungen (CTCAE Grad III oder höher) und Schmerzen (CTCAE Grad II oder höher) traten in beiden Gruppen ohne signifikante Unterschiede auf [221]. Die Lebensqualität der

Patientinnen wurde in dieser Studie anhand einer Zusammenstellung einzelner Fragen aus verschiedenen Instrumenten (FACT-Cx-TOI, BPI, FACT/GOG-NTX) ermittelt. Bis zu 9 Monaten nach dem ersten Zyklus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen bzgl. der Lebensqualität [221].

18.3.5.2. **Second-line Therapien beim Zervixkarzinom**

Für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportiv care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: Nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1,8,15 q3w) [700], Vinorelbine (30 mg/m², d1,8, q3w) [701], Ifosfamid (1,2 mg/m², d1-5, q4w)[702], Topotecan (1,5mg/m² d1-5, q3w) [703], Pemetrexed (500mg/m² q3w) [704] oder Irinotecan (125 mg/m² q1w) [705].

18.9	Konsensbasiertes Statement	Neu 2021
EK	Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit.	
	Konsens	

Eine weitere Option für die Second-line oder höhere Therapielinie ist der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score ≥ 1) (siehe Kapitel [7.3](#)) [687]. Im Rahmen der einarmigen Keynote-028-Studie (Phase 1b) war die Gesamtansprechrates unter Pembrolizumab (10 mg/kg q2w) in der Kohorte der multipel vorbehandelten Zervixkarzinompatientinnen mit PD-L1 Expression 17 % (95 % KI, 5 % - 37 %) bei einer medianen Ansprechdauer von 5,4 Monate (4.1 - 7.5 Monate). An therapiebedingten Nebenwirkungen traten am häufigsten Rash (21 %) und Pyrexie (17 %) auf. Die Testung auf eine PD-L1 sollte nach Möglichkeit bereits in der ersten Therapielinie erfolgen. Aktuell können Testung auf PD-L1 mehrere Tage dauern. Es bietet sich daher an die Testung bereits zu Beginn der Metastasierung durchzuführen, damit in der zweiten Linie kein Zeitverzug eintritt.

Die Ergebnisse der einarmigen Keynote 158 Studie (Phase II) wurden 2019 publiziert und führten in der USA zur Zulassung von Pembrolizumab [449]. Es handelt sich hierbei um ein Basket-Trial, bei dem unter anderem 77 Zervixkarzinompatientinnen mit positiver PD-L1 Expression und Progress unter oder nach First-Line Therapie eingeschlossen wurden. Die Patientinnen erhielten Pembrolizumab für die Dauer von zwei Jahren oder bis zum Progress. Die Gesamtansprechrates lag bei 14.6 % (95 % KI, 7,8 % -24,2 %); mit 2 Komplettrespondern in der PD-L1 positiven Kohorte nach First-Line Therapieversagen. Die geschätzte 6-Monats-PFS-Rate betrug 25 % bei einem medianen Gesamtüberleben von 11 Monaten (95% KI, 9,1 -14,1 Monate) in der PDL-1 positiven Gesamtkohorte (9,4 Monate ((95% KI, 7,7 - 13,1) in der Gesamtpopulation). Die wichtigsten Nebenwirkungen waren Hypothyreose (10,2 %), Appetitsverlust (9,2 %), sowie Fatigue (9,2 %) und Diarrhoen (8,2 %). Grad 3/4 -Toxizitäten traten in 12,2 % der Patientinnen auf. Die wichtigsten immunvermittelten Toxizitäten waren Hypothyreose (11,2 %) sowie Hyperthyreose (9,2 %). Die FDA hat im Juni 2018 Pembrolizumab für die

Therapie des rezidierten oder metastasierten PD-L1 positiven Zervixkarzinoms nach 1st-line Therapieversagen basierend auf den Ergebnissen der Keynotestudie 158 in dieser Subgruppe die Zulassung erteilt. In Deutschland muss bei entsprechender Indikation und Vorliegen eines positiven PD-L1-Status eine Kostenübernahme bei den Krankenkassen beantragt werden.

Cibula D et al., 2018 [1].

ESGO/ESTRO/ESP

The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer

Leitlinienorganisation/Fragestellung

[...] to improve and to homogenize the management of patients with cervical cancer within a multidisciplinary setting.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- January 1997 to January 2017 in MEDLINE

LoE: SIGN

LEVELS OF EVIDENCE

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of randomized controlled trials (RCTs), or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

GoR: SIGN

GRADES OF RECOMMENDATIONS

- A** At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or
A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
- B** A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
- C** A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or
Extrapolated evidence from studies rates as 2++
- D** Evidence level 3 or 4; or
Extrapolated evidence from studies rated as 2+
-

GOOD PRACTICE POINTS

- ✓ Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
-

Sonstige methodische Hinweise

Es fehlen Angaben zu Interessenkonflikten der Leitliniengruppenmitglieder. Evidenz wird als Hintergrundtext indirekt zu den Empfehlungen präsentiert.

Recommendations

Distant metastatic disease at presentation

- Patients with distant metastatic disease at presentation should have a full diagnostic workup (see STAGING) to assess extent of disease, suitability for active treatment, and treatment modality including best supportive care.
- In medically fit patients with widespread distant metastatic disease at presentation (visceral +/- nodal), combination chemotherapy is recommended. Carboplatin/paclitaxel and cisplatin/paclitaxel are preferred regimens in the first-line treatment (grade B).
- Addition of bevacizumab to standard chemotherapy is recommended in patients with good performance status and where the risk of significant gastrointestinal/genitourinary toxicity has been carefully assessed and discussed with the patient (grade B).
- Patients with limited distant metastatic disease at presentation, confined to the para-aortic lymph node region, should be treated with curative intent with definitive extended field chemoradiotherapy including brachytherapy. Treatment algorithm may also include surgical debulking of enlarged lymph node and additional chemotherapy (grade D).
- Patients with supraclavicular lymph node as the only site of distant disease can be considered for chemoradiotherapy with curative intent. Treatment algorithm may include additional chemotherapy.
- Adjuvant chemotherapy may be considered in cases carrying a high risk of recurrence such as positive margins, positive lymph node, or LVSI-positive tumors (grade C).

- The role of radiotherapy in palliating symptoms such as bleeding and pain must be considered especially in radiotherapy naive patients.

Recurrent disease

- Curative intent treatment
 - Treatment of recurrent disease with curative intent requires centralization and involvement of a broad multidisciplinary team including gynecologic oncologist, radiation oncologist, radiologist, pathologist, medical oncologist, urologist, and plastic surgeon. A structured program for multidisciplinary diagnostic workup, treatment, and follow-up must be present in centers responsible for the treatment.
 - Each center involved in the primary treatment of cervical cancer should have an established network for discussion of difficult cases and willingness for referring patients with recurrence for treatment to highly specialized units.
 - Participation in clinical trials is encouraged to improve the clinical evidence for the effect of curative treatment of recurrent disease.
- Curative intent treatment – central pelvic recurrence after primary surgery
 - Definitive chemoradiotherapy combined with image-guided adaptive brachytherapy (IGABT) is the treatment of choice (see PRINCIPLES OF RADIOTHERAPY). The use of boost by external beam techniques to replace brachytherapy is not recommended (grade D).
 - For brachytherapy, small superficial lesions (ie, <5-mm thickness) in the vagina may be treated using a vaginal cylinder, ovoids, or mold, whereas other lesions usually require combined intracavitary-interstitial techniques.
- Curative intent treatment – pelvic sidewall recurrence after primary surgery
 - Definitive chemoradiotherapy is the preferred option (grade D).
 - Extended pelvic surgery may be considered in highly selected patients provided that the tumor does not invade extensively into the pelvic sidewall.
 - Combined operative-radiotherapy procedures using intraoperative radiotherapy or brachytherapy are an option if free surgical margins are not achievable (grade D).
 - Definitive radiotherapy or chemoradiotherapy followed by a stereotactic ablative boost/image-guided interstitial brachytherapy/particle beam therapy is an emerging option.
- Curative intent treatment – central pelvic or pelvic sidewall recurrence after radiotherapy or chemoradiotherapy
 - Pelvic exenteration is recommended for central pelvic recurrence where there is no involvement of the pelvic sidewall and extrapelvic nodes (grade D).
 - Laterally extended endopelvic resection may be considered for a recurrence that extends close to or involves the pelvic sidewall.
 - Reirradiation with IGABT for central recurrences is an alternative option especially in patients unfit for or refusing exenteration surgery, which should be restricted to highly specialized centers.
- Curative intent treatment – role of chemotherapy &
 - If further surgery or radiotherapy is considered, no more than 2 to 4 courses of combination chemotherapy should be given to avoid unnecessary long interval before definitive treatment. Locoregional recurrences, which at diagnosis appear incurable, should be reassessed for the possibility of radical treatment if major response is obtained.

- Suitable candidates for adjuvant chemotherapy are patients who recover well within 2 months after primary treatment for recurrence.

Palliative treatment

- Recommendations for palliative treatment should be made only after a thorough review of the case by a specialist multidisciplinary team and taking into account the performance status, comorbidities, patient's symptoms, and wishes of the patient. The palliative care specialist should be actively involved.
- Palliative taxane/platinum combination chemotherapy with/ without bevacizumab is the preferred option (grade B).
- There is currently no standard second-line chemotherapy, and such patients should be considered for clinical trials.
- In symptomatic patients, palliative treatment should be tailored according to clinical situations.
- In patients with disseminated disease at presentation, radiotherapy (usually a fractionated course) should be considered for effective palliation (grade D).
- Palliative radiotherapy (single fraction/short course) to control bleeding, discharge, and pain due to pelvic disease or bone metastases should be considered (grade D).
- For spinal cord compression due to bone metastases, neurosurgical intervention or short-course fractionated radiotherapy schedule should be considered.
- Surgical interventions including diversion stoma and/or stenting should be considered as appropriate, for example, in case of obstructive symptomatic disease.

Definitive chemoradiotherapy

- External beam radiotherapy is recommended minimum as 3-dimensional (3D) conformal radiotherapy. The preferred treatment is intensity-modulated radiotherapy (IMRT) because of the more conformal dose distribution that maximizes sparing of organs at risk.
- External beam radiotherapy can be applied as concomitant chemoradiotherapy with total dose of 45 to 50 Gy (1.8 Gy per fraction) and single-agent radiosensitizing chemotherapy, preferably cisplatin (weekly 40 mg/m²) so that definitive radiotherapy is not compromised. If cisplatin is not applicable, alternative treatment options are fluorouracil or carboplatin. External beam radiotherapy may also be applied without concomitant chemotherapy according to treatment selection (ie, patients unfit for any chemotherapy). In such cases, regional hyperthermia may be considered.
- Tumor and lymph node-related target volume for IMRT includes the primary cervical tumor and the adjacent tissues such as parametria, uterine corpus, upper vagina, and the pelvic lymph nodes (obturator, internal, external and common iliac, presacral). In case of pelvic lymph node involvement indicating an increased risk of para-aortic lymph node spread, EBRT may include the para-aortic region up to the renal vessels (45 Gy). In case of paraaortic lymph node involvement, target volume includes at a minimum the region up to the renal vessels.
- A reduced target volume for EBRT resulting in a small pelvic field not including the common iliac nodes may be considered in low- and intermediate-risk T1b1 patients with negative lymph nodes on imaging and no LVSI.
- Boost treatment for involved lymph node(s) may be applied as simultaneous integrated boost within the IMRT treatment or as sequential boost. The total dose including the contribution from brachytherapy should be 55 to 60 Gy (equieffective dose to 2 Gy per

fraction [EQD2]). An alternative treatment option is surgical debulking of enlarged nodes.

- Image-guided radiotherapy (IGRT) is recommended for IMRT to ensure safe dose application in the tumor-related targets, to account for motion uncertainties, to reduce margins, and to achieve reduced doses to organs at risk.
- Overall treatment time for EBRT should not exceed 5 to 6 weeks.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 03.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Uterine Cervical Neoplasms"]
2	(cervi* OR endocervi* OR ectocervi*):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 03.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	uterine cervical neoplasms/TH
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#3) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
5	#1 OR 4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR

#	Suchfrage
	mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 03.05.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	uterine cervical neoplasms/
2	cervi*[tiab] OR endocervi*[tiab] OR ectocervi*[tiab]
3	(#2) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
4	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((#4) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Cibula D, Potter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, et al.** The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Virchows Arch* 2018;472(6):919-936.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Langversion 2.2 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. Berlin (GER): AWMF; 2022. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OL_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 032-033OL. 03.2022. Berlin (GER): AWMF; 2021. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLm_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2021-03.pdf.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-265

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 06.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard für die medikamentöse First-line-Behandlung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ist eine platinhaltige Kombinationschemotherapie (Empfehlungsgrad B, LoE 1+) (1). Bei Cisplatin-naiven Patientinnen sollte Cisplatin bevorzugt werden (Empfehlungsgrad B, LoE 1-) (1). Alternativ kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad O, LoE 1+) (1).

Als Kombinationspartner werden verwendet: Paclitaxel, Topotecan und Gemcitabin (1).

Die simultane Gabe von Bevacizumab wird empfohlen (Empfehlungsgrad B, LoE 1+) (1).

Für Patientinnen mit Progress unter oder nach der ersten Therapielinie wird in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Es gibt keine Daten, die belegen, dass es eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu „best-supportive care“ gibt (1). Mögliche Therapieoptionen stellen u. a. dar: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed oder Irinotecan (1). Bei Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom sind Checkpointinhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit, allerdings ist diese Therapie in Deutschland nicht zugelassen (1).

Die Versorgungspraxis in Deutschland sieht so aus, dass zunächst mit der Patientin geklärt werden muss, ob eine Second-line-Chemotherapie angesichts des fraglichen Nutzens und der hohen Nebenwirkungsrate überhaupt gewünscht oder in dieser Situation „best supportive care“ bevorzugt wird. Hat die Patientin einen Therapiewunsch, sollte unter den o. g. Monotherapien diejenige ausgewählt werden, die am ehesten mit der meist eingeschränkten Knochenmarks- und Nierenfunktion sowie einer ggf. vorhandenen Polyneuropathie zu vereinbaren ist. Diese Second-line-Chemotherapien sollten von in der Behandlung dieser speziellen Situation erfahrenen gynäkologischen oder internistischen Onkologen durchgeführt werden, da bei den durch Krankheits- und Therapiefolgen eingeschränkten Organfunktionen schwere Nebenwirkungen auftreten können.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Auswahl einer der o. g. Therapien erfolgt auf der Basis der individuellen Knochenmarks-, Nieren- und Nervenfunktion der Patientin. Auch die Art der Anwendung (z. B. Topotecan-Infusionen jeden Monat eine Woche lang) sollte angesichts der in aller Regel sehr limitierten verbleibenden Lebenszeit berücksichtigt werden. Für diese hoch palliative Situation lassen sich keine starren Regeln aufstellen. Es muss vielmehr ein den Wünschen und der Belastbarkeit der Patientin angepasstes individuelles Vorgehen gewählt und kontinuierlich überprüft werden.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 06.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Literatur

1. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/> (letzter Zugriff: 6. September 2021). AWMF-Registernummer: 032/033OL. Langversion 2.1, Mai 2021.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-265

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung:

In den letzten 30 Jahren ist die Inzidenz des Zervixkarzinoms durch die Früherkennungsprogramme in Deutschland deutlich gesunken. Entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom 2021“ (AWMF-Registernummer: 032/033OL) kann der Patientin mit Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine systemische Monotherapie angeboten werden [1]. Basis der Versorgung ist Best Supportive Care.

Stand des Wissens

Im Jahr 2016 erkrankten 4.380 Frauen neu an einem Zervixkarzinom, davon starben 1.562. Somit ist im Vergleich zu 2002 die Inzidenz (n = 6.500 zu 4.380) deutlich rückläufig und die Zahl der Sterbefälle (n = 1.700 zu 1.562) beim Zervixkarzinom ist ebenfalls gering gesunken. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag 2016 bei 67 % und die 10-Jahres Überlebensrate bei 63 % [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 [1]. Der Rückgang in der Inzidenz und Sterblichkeit ist vor allem auf die Einführung der Früherkennungsuntersuchung von Krebserkrankungen entsprechend den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen im Jahr 1971 zurückzuführen. Ein weiterer Rückgang wird durch die bereits erfolgte Einführung der Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) erwartet.

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 Cisplatingabe erfolgen. Bei Patientinnen mit

Kontaktdaten Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist
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. Die Hinzunahme von Bevacizumab hat einen kombinierten Gesamtüberlebensvorteil für beide Therapien von 3,5 Monaten (13,3 Monate vs. 16,8 Monate; HR 0,77 [95 %-KI 0,062-0,95]; p=0,007) und ein verbessertes progressionsfreies Intervall (8,2 Monate vs. 6 Monate; HR 0,68 [95 %-KI 0,56-0,84]; p = 0,0002) sowie höhere Ansprechraten (49 % vs. 36 %; p = 0,003) gezeigt [3]. Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabine oder Vinorelbin oder Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen. Eine weitere Therapieoption in der Second-line stellt der Checkpointinhibitor Pembrolizumab (200 mg q3w) dar. Dieser kann bei Patientinnen mit einem PD-L1 positivem Zervixkarzinom (CPS-Score ≥ 1) eingesetzt werden [4,5]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Pembrolizumab als weitere Therapieoption bei PD-L1 positivem Zervixkarzinom [2]. Eine weitere Möglichkeit ist der Einsatz von Nivolumab in der Therapie von Patientinnen mit vorbehandelten Zervixkarzinom in der metastasierten Situation. In einer Phase I/II-Studie konnte eine Ansprechrate von 26,3% (95% KI; 9,1-51,2) gezeigt werden (n=19). Das mediane Überleben lag bei 21,9 Monate [6]. In der aktuellen S3 Leitlinie wird für Patientinnen mit Progress nach Erst-Linientherapie bei Therapiewunsch in der Regel eine Monochemotherapie empfohlen. Es gibt derzeit keine Therapiestudie, die in diesem Setting einen Overall-Survival-Benefit gegenüber „Best supportive care“ gezeigt hat. Mögliche Therapieoptionen stellen unter anderem dar: <ul style="list-style-type: none">- Nab-Paclitaxel (125 mg/m² d1,8,15 q3w) [7]- Vinorelbin (30 mg/m², d1,8, q3w) [8]- Ifosfamid (1,2 mg/m², d1-5, q4w) [9]- Topotecan (1,5mg/m² d1-5, q3w) [10]- Pemetrexed (500mg/m² q3w) [11]- Irinotecan (125 mg/m² q1w) [12]. Basis der Versorgung der Patientinnen in dieser Situation ist Best Supportive Care und Zugang zu qualitätsgesicherter, palliativmedizinischer Versorgung. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression

Kontaktdaten Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Indikation gemäß Beratungsantrag Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist
während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Ja, entscheidend bei der Entscheidung für eine systemische Monochemotherapie in Ergänzung zu Best Supportive Care ist der Wunsch der Patientinnen. Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom ist der Einsatz von Pembrolizumab eine weitere Therapieoption.
<u>Referenzen</u> <ol style="list-style-type: none">1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015/2016, Häufigkeiten und Trends: Zervixkarzinom, 12. Ausgabe; 2019.2. 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.pdf3. Tewari, K.S., et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). Lancet, 2017. (no pagination), DOI: 10.1016/S0140-6736%2817%2931607-0.4. Frenel, J.S., et al., Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1-Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial. J Clin Oncol, 2017. 35(36): p. 4035-4041.5. Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol, 2019. 37(17): p. 1470-1478.6. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al.: Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical, Vaginal, or Vulvar Carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. J Clin Oncol 2019; 37: 2825-34.7. 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 .8. 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

<p>Kontaktdaten</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) für das Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe)</p> <p>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist</p>
<ol style="list-style-type: none">9. 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. <i>Cancer</i> 73:1453-1455, 1994. DOI: <a href="https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x">10.1002/1097-0142(19940301)73:5<1453::aid-cncr2820730521>3.0.co;2-x10. 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. <i>Gynecol Oncol</i> 77:446-449, 2000. DOI: 10.1006/gyno.2000.580711. 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. <i>Ann Oncol</i> 21:61-66, 2010. DOI: 10.1093/annonc/mdp26612. Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP et al.: Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. <i>J Clin Oncol</i> 15:625-631, 1997. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.2.625