



IQWiG-Berichte – Nr. 832

**Cemiplimab  
(kutanes  
Plattenepithelkarzinom) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A19-60  
Version: 1.0  
Stand: 30.10.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.08.2019

**Interne Auftragsnummer:**

A19-60

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Deborah Ingenhag-Reister
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Judith Gibbert
- Klaus Gossens
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter:** Cemiplimab, Karzinom – Plattenepithel-, Hauttumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Cemiplimab, Carcinoma – Squamous Cell, Skin Neoplasms, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>7</b>
<b>2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse         Vorthherapie erhalten haben</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	8
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	12
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	12
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	13
<b>2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach         medikamentöser Therapie fortgeschritten ist</b> .....	<b>13</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	13
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	14
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien .....	14
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>16</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	16
2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) .....	17
2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) .....	18
2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung .....	18
2.6.3.2 Studienpool .....	21
2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) .....	21
2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) .....	21

2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) .....	21
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	22
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	22
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	22
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) .....	23
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	23
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	23
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	24
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	24
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>25</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	25
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>29</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	29
3.2.2	Verbrauch .....	29
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	30
3.2.6	Versorgungsanteile .....	30
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>30</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>32</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>32</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>33</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>34</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>36</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>49</b>
	<b>Anhang A – Charakteristika der Studien R2810-ONC-1540 und Hillen 2018.....</b>	<b>54</b>
	<b>Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben .....</b>	<b>57</b>
	<b>Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>	<b>59</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab .....	3
Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab .....	7
Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 6: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	32
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	33
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	34
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Cemiplimab vs. systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie .....	54
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme: Cemiplimab vs. systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie.....	56

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie R2810-ONC-1540 (Datenschnitt: 20.09.2018), Gruppe-3-Patientinnen und -Patienten gesamt, sowie getrennt nach Erhalt einer medikamentösen Vortherapie bzw. keiner medikamentösen Vortherapie.....	57
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie Hillen 2018, Patientinnen und Patienten mit EGOC-PS 0 / 1 / nicht berichtet (Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie) .....	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie Hillen 2018, Patientinnen und Patienten mit EGOC-PS 0 / 1 (Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie) .....	58

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
cSCC	Cutaneous squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
DeCOG	Dermatologic Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
lacSCC	Locally advanced cSCC (lokal fortgeschrittenes cSCC)
mcSCC	Metastatic cSCC (metastasiertes cSCC)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.08.2019 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.08.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Populationen der Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 unterteilt der pU das Anwendungsgebiet weiter in die folgenden Teilgruppen:

- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, und
- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen

Für die 1. Teilgruppe berücksichtigt der pU eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Für die 2. Teilgruppe berücksichtigt der pU Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben***

Da der pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für einen direkten oder indirekten Vergleich identifiziert, legt er im Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Er identifiziert anhand seiner eigenen Studienliste sowie der Registersuche die Studie R2810-ONC-1540 zu Cemiplimab und über die bibliografische Literaturrecherche eine retrospektive Studie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Hillen 2018).

Der vom pU vorgelegte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden dargelegt.

### *Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens*

Bei einem Vergleich einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Aussagen zum Zusatznutzen sind auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die vom pU dargestellten Effektschätzungen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Die Ableitung eines Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich. Für weitere patientenrelevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Aus der Publikation zur Studie Hillen 2018 geht nicht hervor, dass diese Endpunkte erhoben wurden. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

### *Bildung der Teilpopulation in der Studie Hillen 2018 nicht nachvollziehbar*

Laut Angaben des pU in Modul 4 A standen dem pU die patientenindividuellen Daten der Studie Hillen 2018 zu Verfügung, anhand derer er die Teilpopulation zu Fragestellung 1 bildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt als Quelle jedoch nur die Publikation zur Studie Hillen 2018 vor, unter Berücksichtigung derer die Bildung der Teilpopulationen durch den pU allerdings nicht vollständig nachvollzogen werden kann.

### *Fotodokumentation*

Der pU präsentiert in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 und Modul 5 seines Dossiers Fotos von Patientinnen und Patienten aus der Studie R2810-ONC-1540, um seine Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen zu stützen. Eine vergleichende Fotodokumentation bzw. Auswertung zur Studie Hillen 2018 liegt nicht vor. Zudem geht aus Abgleich mit Modul 5 hervor, dass die vom pU vorgelegte Fotodokumentation ausschließlich auf Aufnahmen von Patientinnen und Patienten aus den Gruppen 1 und 2 der Studie R2810-ONC-1540 basiert, welche mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung von Cemiplimab behandelt wurden. Der pU gibt daher selber an, diese beiden Gruppen nicht bei der Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte zu berücksichtigen und die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der zulassungskonform behandelten Gruppe 3 durchzuführen. Für Letztere liegt keine Fotodokumentation bzw. entsprechende vergleichende Auswertung vor.

### *Mängel in der Recherche*

Es liegen Mängel in der bibliografischen Recherche des pU vor, die dazu führen, dass die Informationsbeschaffung des pU nicht geeignet ist, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Zudem ist unklar, warum er die Studie Jarkowski 2016 ausschließt.

### ***Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist***

Der pU unterteilt die Patientenpopulation zu Fragestellung 2 in 2 Teilgruppen und berücksichtigt für eine dieser Teilgruppen abweichend von der Festlegung des G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige

Vergleichstherapie. Dieser Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU wird nicht gefolgt. Für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 wird entsprechend der Festlegung durch den G-BA BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor.

**Zusammenfassendes Ergebnis**

Der pU legt für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab.

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt.

Für die Bewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 2 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Bezeichnungen für die jeweiligen Populationen der Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Für Fragestellung 1 folgt der pU der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 2 unterteilt der pU das Anwendungsgebiet weiter in die folgenden Teilgruppen:

- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, und
- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen

Für die 1. Teilgruppe berücksichtigt der pU eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Für die 2. Teilgruppe berücksichtigt der pU Best supportive Care (BSC) als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wird für die beiden Fragestellungen 1 und 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### **2.3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben**

#### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 05.06.2019)
- bibliografische Recherchen zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2019)
- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 27.05.2019)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.05.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.08.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine RCTs für einen direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab für die vorliegende Fragestellung. Daher legt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Dieser ist jedoch nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden dargelegt.

### **Studienpool des pU**

Der pU zieht im Dossier einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien heran. Er identifiziert anhand seiner eigenen Studienliste, sowie der Registersuche die Studie R2810-ONC-1540 zu Cemiplimab [3-8] und über die bibliografische Literaturrecherche eine retrospektive Studie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Hillen 2018 [8,9]).

### ***R2810-ONC-1540***

Die Studie R2810-ONC-1540 ist eine noch laufende, offene, multizentrische Studie, in der mehrere Dosierungen von Cemiplimab untersucht wurden. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom (cSCC) eingeschlossen, wobei zwischen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem cSCC (lacSCC) und metastasiertem cSCC (mcSCC) unterschieden wurde. Dabei umfassen Patientinnen und Patienten mit mcSCC sowohl solche mit Fern- als auch solche mit Lymphknotenmetastasen. Patientinnen und Patienten mit lacSCC wurden nur dann eingeschlossen, wenn eine kurative Therapie mittels Resektion und / oder Bestrahlung kontraindiziert war. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 zu Studienbeginn eingeschlossen.

Die Patientinnen und Patienten wurden, zum Teil getrennt nach lacSCC und mcSCC, verschiedenen Gruppen zugeordnet, die jeweils eine unterschiedliche Dosierung von Cemiplimab erhielten (siehe Tabelle 9 in Anhang A). Der pU berücksichtigt in Modul 4 A nur die Gruppe 3, da nur diese mit der zugelassenen Dosierung von Cemiplimab (350 mg i. v., alle 3 Wochen) behandelt wurde. In Gruppe 3 (N = 56) wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mcSCC eingeschlossen. Die Behandlung sollte über einen Zeitraum von bis zu 54 Wochen erfolgen. Eine palliative Strahlentherapie war nur nach einem bereits erfolgten Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation von über 24 Wochen und nur nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich. Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (20.09.2018) betrug die mediane Beobachtungsdauer für Patientinnen und Patienten der Gruppe 3 8,1 Monate, wobei die kürzeste Beobachtungsdauer 0,6 Monate und die längste Beobachtungsdauer 14,1 Monate betrug.

Tabelle 9 und Tabelle 10 beschreiben das Studiendesign sowie die Interventionen zur Studie R2810-ONC-1540.

### **Hillen 2018**

Die Publikation Hillen 2018 [9] beschreibt eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie, durchgeführt durch die DeCOG. Vom pU wird die Studie in Modul 4 A daher DeCOG-Studie benannt. An dieser Studie teilnehmende Zentren wurden im Zeitraum vom 01.10.2012 bis 04.03.2013 dazu aufgefordert, retrospektiv alle von ihnen behandelten Patientinnen und Patienten (unabhängig von der Art der Intervention), die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2011 erstmalig die Diagnose fortgeschrittenes cSCC erhalten hatten, in die Datenbank einzutragen. Es wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit mcSCC (Fern- und Lymphknotenmetastasen) als auch solche mit lacSCC eingeschlossen. Patientinnen und Patienten mit lacSCC kamen nur dann für die Studie infrage, wenn eine kurative Therapie mittels Resektion und / oder Bestrahlung kontraindiziert war. Eine Einschränkung auf einen bestimmten ECOG-PS lag nicht vor. Abgefragt wurden Daten zum Gesamtüberleben, zum Krankheitsstatus (vollständige Remission, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Progress, lokale Rezidiv), objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zur Progression. Ein 1-maliges Follow-up wurde im Mai 2014 durchgeführt. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer liegen nicht vor.

Tabelle 9 und Tabelle 10 stellen die Studiencharakteristika sowie die berichteten systemischen Therapien der Studie Hillen 2018 dar.

### **Vorgehen des pU zur Ableitung des Zusatznutzens**

Für die Fragestellung 1 gibt der pU an, nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ohne Vortherapie zu berücksichtigen, welche er im Modul 4 A als Teilpopulation A benennt. Für die Studie R2810-ONC-1540 präsentiert er die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, Tumoransprechen, Dauer des Ansprechens, Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs daher getrennt nach Patientinnen und Patienten mit oder ohne medikamentöse Vortherapie. Bezogen auf die Studie Hillen 2018 gibt der pU in Modul 4 A an, patientenindividuelle Daten zu verwenden. Er präsentiert Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens getrennt für Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 / 1 und ECOG-PS 0 / 1/nicht berichtet, jeweils getrennt nach Patientinnen und Patienten mit Vortherapie und ohne Vortherapie. Für die Ableitung des Zusatznutzens führt der pU einen nicht adjustierten Vergleich der beiden Studien anhand der Endpunkte Gesamtüberleben, Tumoransprechen und Dauer des Ansprechens durch. Der pU gibt für die anderen Endpunkte an, dass kein Vergleich möglich war, da diese in der Studie Hillen 2018 nicht erhoben wurden. Basierend auf seinem Vergleich leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Zusätzlich fügt der pU an, dass neben der dargestellten Datenlage der klinisch relevante Zusatznutzen berücksichtigt werden sollte, der durch das

Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab erzielt werde und der vor allem durch die Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht werde.

### **Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz**

#### ***Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU zum einen die Anzahl der im jeweiligen Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse vor. Diese sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten nicht sinnvoll vergleichbar. Den Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 1 bis Abbildung 3 in Anhang B) kann man entnehmen, dass das Gesamtüberleben in der Studie Hillen 2018 deutlich länger beobachtet wurde als in der Studie R2810-ONC-1540. Zum anderen legt der pU Überlebensraten zu verschiedenen Zeitpunkten (Monat 4, 6, 8 und 12) vor, die er anhand der Kaplan-Meier-Methode in den jeweiligen Studienarmen geschätzt hat. Der pU gibt in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 an, hierfür die absolute Differenz, sowie ein 95 %-Konfidenzintervall basierend auf den jeweiligen Standardfehlern der beiden Überlebensraten zu verwenden. Eine Begründung für die Wahl dieses absoluten Effektmaßes, statt eines relativen Effektmaßes wie z. B. dem Hazard Ratio gibt der pU nicht. Anhand der vom pU dargestellten Ergebnisse zeigt sich für die nicht medikamentös vortherapierten Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 / 1/ nicht berichtet zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis. Bei Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 / 1 zeigt sich lediglich zu Monat 12 ein statistisch signifikanter Unterschied (Differenz der Überlebensraten: -24,8; 95 %- Konfidenzintervall: [-48,3; -1,2]). Dabei ist zu beachten, dass sich die in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.3.1 dargestellten Ergebnisse nicht durch Anwendung der in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 präsentierten Methodik ergeben. Somit bleibt unklar, welche Berechnung der pU für die 95 %-Konfidenzintervalle der absoluten Differenz verwendet hat. Bei Verwendung der in Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.6 dargestellten Methodik zeigt sich hingegen auch bei den Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 / 1 zu Monat 12 kein statistisch signifikanter Unterschied. Aufgrund des vom pU durchgeführten Vergleichs einzelner Arme aus unterschiedlichen Studien, ist die Ergebnisunsicherheit hoch. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Selbst wenn die Berechnungsmethode für die vom pU dargestellten Konfidenzintervalle adäquat ist, ergeben sich keine hinreichend großen Effektschätzungen, die nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren können. Die Ableitung eines Zusatznutzens beim Endpunkt Gesamtüberleben ist daher auf Basis der präsentierten Ergebnisse nicht möglich.

Für weitere patientenrelevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Aus der Publikation zur Studie Hillen 2018 geht nicht hervor, dass diese Endpunkte erhoben wurden. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit anhand des vom pU vorgelegten Vergleichs nicht möglich.

### ***Bildung der Teilpopulation in der Studie Hillen 2018 nicht nachvollziehbar***

Laut Angaben des pU in Modul 4 A standen dem pU die patientenindividuellen Daten der Studie Hillen 2018 zu Verfügung anhand derer er die Teilpopulation zu Fragestellung 1 bildet. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt als Quelle jedoch nur die Publikation Hillen 2018 [9] vor. Unter Berücksichtigung dieser kann die Bildung der Teilpopulationen durch den pU allerdings nicht vollständig nachvollzogen werden. Aus der Publikation geht lediglich hervor, dass in die Studie insgesamt 190 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, von denen 41 Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie jeglicher Art erhalten haben.

### ***Fotodokumentation***

Der pU präsentiert in Modul 3 A, Abschnitt 3.2.1 und Modul 5 seines Dossiers Fotos von Patientinnen und Patienten aus der Studie R2810-ONC-1540, um seine Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen zu stützen. Eine vergleichende Fotodokumentation bzw. Auswertung zur Studie Hillen 2018 liegt nicht vor. Zudem geht aus Abgleich mit Modul 5 hervor, dass die vom pU vorgelegte Fotodokumentation ausschließlich auf Aufnahmen von Patientinnen und Patienten aus den Gruppen 1 und 2 der Studie R2810-ONC-1540 basiert, welche mit einer nicht zulassungskonformen Dosierung von Cemiplimab behandelt wurden. Der pU gibt in Modul 4 A Abschnitt 4.3.2.3.2.1 an, diese beiden Gruppen daher nicht bei der Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte zu berücksichtigen und die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich auf Basis der zulassungskonform behandelten Gruppe 3 durchzuführen. Für Letztere liegt keine Fotodokumentation bzw. entsprechende vergleichende Auswertung vor.

### ***Mängel in der Recherche***

Es liegen Mängel in der bibliografischen Recherche des pU vor, die dazu führen, dass die Informationsbeschaffung des pU nicht geeignet ist, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Zudem ist unklar, warum er die Studie Jarkowski 2016 [10] ausschließt (siehe Abschnitt 2.6.3).

## **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine

medikamentöse Vortherapie erhalten haben, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Cemiplimab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der vorgelegten Daten einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

### **2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

## **2.4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 05.06.2019)
- bibliografische Recherchen zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2019)
- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 27.05.2019)
- bibliografische Recherchen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 29.05.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 27.05.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 15.08.2019)

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab für die vorliegende Fragestellung identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Der pU unterteilt jedoch die Patientenpopulation in 2 Teilgruppen und berücksichtigt für eine dieser Teilgruppen abweichend von der Festlegung des G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Aufteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Für alle Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 wird daher als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC zugrunde gelegt. Unabhängig davon gelten für die vom pU zu den medikamentös vortherafierten Patientinnen

und Patienten vorgelegten Ergebnisse prinzipiell dieselben Kritikpunkte wie bei Fragestellung 1 (siehe die Abschnitte 2.3.1 und 2.6.3.1).

#### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Cemiplimab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insoweit ab, als dass dieser die Patientenpopulation in 2 Teilgruppen (Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen und solche, die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen) unterteilt. Für die 1. Teilgruppe berücksichtigt der pU als zweckmäßige Vergleichstherapie eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes und leitet einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Für die 2. Teilgruppe berücksichtigt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und leitet keinen Zusatznutzen ab.

#### **2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien**

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.                      BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## **2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt für Fragestellung 1 eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit dem G-BA.

Für Fragestellung 2 unterteilt der pU abweichend vom G-BA die Patientenpopulation in 2 Teilgruppen:

- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, und
- Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen

Der pU berücksichtigt für die 1. Teilgruppe dieselbe zweckmäßige Vergleichstherapie wie für Fragestellung 1, also eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes. Für die 2. Teilgruppe berücksichtigt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA hingegen hat keine Unterteilung für Fragestellung 2 vorgesehen und für alle Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgesehen. Somit weicht der pU für die 1. Teilgruppe von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab.

In seiner Argumentation führt der pU mehrere Fallberichte [11-20], ein Review [21], eine Zusammenfassung von Kongressbeiträgen [22], Leitlinien [23,24], sowie die publizierten Studienergebnisse zu Cemiplimab [7] an, die aus seiner Sicht eine systemische antineoplastische Therapie bei fortgeschrittenem cSCC auch in der Zweitlinie indizieren.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet, fortgeschrittenes cSCC, ist bis auf Cemiplimab kein Wirkstoff zugelassen. Den vom pU genannten Leitlinien [23,24], sowie der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratose und des Plattenepithelkarzinoms der Haut [25] sind keine direkten Therapieempfehlungen für die Zweitlinie oder darüber hinausgehende Therapielinien zu entnehmen. In der europäischen Leitlinie [23] steht lediglich, dass EGFR-Inhibitoren als Zweitlinientherapie nach Chemotherapie diskutiert werden sollten.

Die vorliegende Nutzenbewertung für Cemiplimab wird entsprechend der Festlegung des G-BA für Fragestellung 2 für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, gegenüber BSC durchgeführt.

## 2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

### Fragestellung

Der pU formuliert zunächst 2 Fragestellungen zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Anwendungsgebiet, wobei er zwischen Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (vom pU Fragestellung A genannt) und denjenigen, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (vom pU Fragestellung B genannt) unterscheidet. Für die jeweilige Fragestellung gibt der pU an, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem cSCC gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten. Für Fragestellung B (nach vorheriger medikamentöser Therapie) unterteilt der pU die Patientenpopulation jedoch weiter in 2 Teilgruppen, wobei er zwischen Patientinnen und Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen und denjenigen, die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen, unterscheidet. Für die 1. Teilgruppe gibt der pU eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie an und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Für die 2. Teilgruppe gibt der pU BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie an.

Die vom pU formulierte Fragestellung A, im vorliegenden Bericht Fragestellung 1 genannt, ist sachgerecht.

Die vom pU aufgrund der Vergleichstherapien vorgenommene Unterteilung von Fragestellung B, im vorliegenden Bericht Fragestellung 2 genannt, ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.1).

### Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgende Punkte sachgerecht:

In seinen Einschlusskriterien zur bibliografischen Recherche schränkt der pU für alle Fragestellungen die Patientenpopulation auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0 / 1 ein. Dies ist nicht sachgerecht, da gemäß der Fachinformation zu Cemiplimab [26] keine Einschränkung in Bezug auf den ECOG-PS vorgesehen ist.

Der pU unterteilt die Patientenpopulation zu Fragestellung 2 (nach medikamentöser Vortherapie), vom pU Fragestellung B genannt, in 2 Teilgruppen und zieht für die eine Teilgruppe in seinen Einschlusskriterien eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie heran. Dieses Vorgehen ist nicht

sachgerecht. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für Fragestellung 2 für alle Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, entsprechend der Festlegung durch den G-BA, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.6.1).

### **2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

##### ***Studienliste des pU***

Der pU führt keine RCTs mit Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Hierbei wurde auch geprüft, ob RCTs zu Cemiplimab für einen möglichen indirekten Vergleich vorliegen. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

## **Weitere Untersuchungen**

Der pU hat für Cemiplimab sowie für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bibliografische Recherchen für den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien durchgeführt.

Für die Suche in Studienregistern erfolgte eine gemeinsame Suche für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und den weiteren Untersuchungen durch eine übergeordnete Suche zur Indikation (für Cemiplimab und die zweckmäßigen Vergleichstherapien). Diese Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für weitere Untersuchungen relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

### ***Studienliste des pU***

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

### ***Bibliografische Recherche***

#### ***Cemiplimab***

Zur Identifizierung relevanter Studien für die weiteren Untersuchungen hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Cemiplimab durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapien***

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU bibliografische Recherchen zur systemischen antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes und zu BSC durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgende Gründe:

- zweckmäßige Vergleichstherapie: systemische Therapie nach Maßgabe des Arztes

Die Recherche des pU zur systemischen antineoplastischen Therapie ist unvollständig, da er nur nach ausgewählten Wirkstoffen als systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes sucht. So berücksichtigt er in seiner Recherche zwar die beiden EGFR-Inhibitoren Cetuximab und Panitumumab, lässt aber beispielsweise Erlotinib und Gefitinib unberücksichtigt, ohne dies zu begründen.

Es ist zudem fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie in CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.

Beispielsweise wird die eingeschlossene Studie Hillen 2018 [9] nicht in MEDLINE gefunden, da er in der Recherche keine allgemeinen Suchbegriffe für verwendete Therapien, z. B. „antineoplastic agents“ oder „Anti-PD-1 inhibitor“ nennt.

Zudem verwendet der pU in den Suchstrategien eine zeitliche Einschränkung ab 2004, ohne diese zu begründen.

- zweckmäßige Vergleichstherapie: BSC

Der pU hat in allen Datenbanken die Suche mit einem Suchblock zu BSC eingeschränkt. Für eine solche Suche kann selbst eine breitere Variation an Freitextbegriffen und Schlagwörtern, wie sie zum Beispiel Sladek 2007 [27] vorschlägt, keine ausreichend hohe Sensitivität erzielen. Dies bestätigt auch ein Abgleich mit Referenzen zu BSC aus anderen Dossiers, die mit der Suchsyntax des pU nicht gefunden werden konnten (z. B. [28-30]). Es wäre beispielsweise notwendig gewesen, eine zusätzliche Suche nach konkreten Interventionen, die als BSC in der gesuchten Indikation eingesetzt werden, in Betracht zu ziehen.

### ***Studienselektion***

Zur Bewertung beim National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat der pU bei einer ähnlichen Fragestellung die retrospektive Studie Jarkowski 2016 [10] identifiziert und diese für einen indirekten Vergleich von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie herangezogen [31]. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem lacSCC oder mcSCC (Diagnosezeitraum 01/2001 bis 01/2011), die zur Behandlung eine systemische Therapie erhalten haben, eingeschlossen und auf ein Therapieansprechen, Gesamtüberleben sowie therapiebedingte UEs analysiert.

Aus den für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten Unterlagen geht hervor, dass der pU diese Studie in der bibliografischen Recherche zwar identifiziert, aber im weiteren Verlauf bereits über das Titel- / Abstract-Screening als nicht relevant ausschließt. Gemäß dem vom pU in Modul 4 A beschriebenen Vorgehen sowie den von ihm festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien ist unklar, warum er die Studie Jarkowski 2016 ausschließt, die Studie Hillen 2018 [9] jedoch einschließt. Ein Ausschluss der Studie Jarkowski 2016 aufgrund der vom pU in den Einschlusskriterien vorgenommenen Einschränkung der Patientenpopulation auf einen ECOG-PS 0 / 1 wäre nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.6.2).

### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Informationsbeschaffung nicht geeignet, die Vollständigkeit der Sucherergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da der pU für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten für einen Vergleich von Cemiplimab mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat (siehe die Abschnitte 2.3 und 2.4).

### **2.6.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben**

Da der pU keine geeigneten Studien für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich identifiziert nimmt er einen Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor. Der Studienpool des pU umfasst zur Anwendung mit Cemiplimab die Studie R2810-ONC-1540 [3-8] und zur Anwendung der zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes die retrospektive Studie Hillen 2018 [8,9].

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Zudem ist unklar, ob der Studienpool des pU aufgrund der Mängel bei der Informationsbeschaffung vollständig ist (siehe Abschnitt 2.6.3.1).

#### **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist**

In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (siehe Abschnitt 2.6.1).

Hierzu legt der pU keine Daten vor.

### **2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cemiplimab herangezogen.

### **2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cemiplimab herangezogen.

### **2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cemiplimab herangezogen.

## **2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)**

### **Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine geeigneten Daten aus weiteren Untersuchungen vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu den Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen Studien werden daher nicht kommentiert.

### **Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach medikamentöser Therapie fortgeschritten ist**

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU keine Daten aus weiteren Untersuchungen vor (siehe Abschnitt 2.4).

## **2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)**

### **2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise getrennt für die von ihm definierten Teilpopulationen im Anwendungsgebiet.

Da die vom pU vorgelegten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Fragestellung 1 nicht geeignet sind und der pU zu Fragestellung 2 entsprechend der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorlegt, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert.

### **2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet für die beiden relevanten Teilpopulationen, Patientinnen und Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie und solche mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, anhand eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs basierend auf der Studie R2810-ONC-1540 und der retrospektiven DeCOG-Kohortenstudie (Hillen 2018) erfolgt. Die

DeCOG-Studie sei geeignet, die vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien für die beiden Teilpopulationen, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes und BSC, gemäß dem deutschen Versorgungskontext wiederzugeben.

In der Gesamtschau leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes für Teilpopulation A (entspricht Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie) und die von ihm definierte Teilgruppe B 1 (Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen) basierend auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben, der objektiven Ansprechrate und der Dauer des Ansprechens ab. Der pU verweist zusätzlich auf die dem Dossier beigefügte Fotodokumentation. Für Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen, gibt der pU an, dass kein Zusatznutzen besteht.

Der Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht gefolgt. Die vom pU vorgelegten Daten zu Fragestellung 1, vom pU Teilpopulation A genannt, sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3). Für Fragestellung 2 legt der pU gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vor (siehe die Abschnitt 2.4 und 2.6.1).

## **2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)**

### **2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cemiplimab eingesetzt.

### **2.6.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers an, aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 einen nicht adjustierten indirekten Vergleich gegen die DeCOG-Kohortenstudie (Hillen 2018) durchgeführt zu haben. Die DeCOG-Studie entspräche gemäß der systematischen Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie der besten verfügbaren Evidenz.

Die Begründung für die Verwendung eines Vergleichs basierend auf einzelnen Armen verschiedener Studien ist sachgerecht. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte möglich. Die vom pU dargestellten Effektschätzungen zum Gesamtüberleben sind jedoch nicht ausreichend groß, als

dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten (siehe Abschnitt 2.3). Für weitere relevante Endpunkte zu Symptomatik, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UEs liegen keine Ergebnisse zum Vergleich vor. Aus der Publikation zur Studie Hillen 2018 geht nicht hervor, dass diese Endpunkte erhoben wurden. Eine Abwägung von Nutzen und Schaden ist somit nicht möglich.

Zudem ist die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen aufgrund der unter Abschnitt 2.6.3 beschriebenen Mängel nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

### **2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

### **2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Da für die vorliegende Bewertung für keine der beiden Fragestellungen geeignete Daten zur Bewertung eines Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt wurden, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU herangezogenen Endpunkte nicht kommentiert.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der pU stellt das cSCC nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Cemiplimab indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen [26].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 2 Fragestellungen.

##### **Fragestellung 1**

Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben.

##### **Fragestellung 2**

Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert einen Bedarf an neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, da für diese Patientengruppe aktuell keine gezielte Behandlungsmöglichkeit existiert. Laut pU bestehen die Behandlungsziele insbesondere aus einem signifikanten klinischen Ansprechen sowie einer Verbesserung der Lebensqualität.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Als Ausgangsbasis seiner Berechnungen setzt der pU die Inzidenz des cSCC für das Jahr 2017 an. Dazu entnimmt er einer Veröffentlichung des Statistischen Bundesamts die erwachsene Bevölkerung in Deutschland von 69 254 205 zum Stichtag 31.12.2017 [32]. Anschließend überträgt er darauf eine Inzidenzrate des cSCC von 0,0188 % bis 0,03020 %. Die Untergrenze bestimmt er auf Basis geschlechtsspezifischer Daten des Krebsregisters Saarland aus den Jahren 2008 bis 2010 [33] unter Hinzuziehung der Geschlechterverteilung im Saarland des Jahres 2017 [34]. Darüber hinaus verweist er für die Untergrenze auf eine Schätzung der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID), aus der sich laut pU für das Jahr 2014 ebenfalls eine Inzidenzrate von 0,0188 % errechnen lässt [32,35]. Die Obergrenze bezieht er aus einer Publikation von Rudolph et al. aus dem Jahr 2015, die eine Inzidenzrate

des cSCC für das Jahr 2010 auf Basis von 14 Landeskrebsregistern ausweist [36]. Für die Inzidenz des cSCC weist der pU 13 020 bis 20 915 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2017 aus.

Über 4 Rechenschritte grenzt der pU die Patientinnen und Patienten auf die GKV-Zielpopulation ein.

### ***1) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC***

Der pU verweist auf eine prospektive Studie von Brantsch et al. [37], der Angaben von Dermatologen und Hausärzten aus Süd-West-Deutschland von 1990 bis 2005 zugrunde liegen. Demnach entwickelten 4 % der Patientinnen und Patienten Metastasen und 3 % einen lokalen Progress. Der pU setzt eine Spanne von 4 % bis 7 % an und berechnet 521 bis 1464 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC.

### ***2) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC im Jahr 2019***

In einem nächsten Schritt rechnet der pU die ermittelte Anzahl an Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC für das Jahr 2017 auf das Jahr 2019 hoch auf Basis von Änderungsraten zur Inzidenz des cSCC. Er nimmt dafür einen durchschnittlichen jährlichen Anstieg von 2,62 % bis 8,06 % an und verweist für die Untergrenze auf eine Analyse des dänischen Krebsregisters [38] bzw. für die Obergrenze auf eine Analyse des niederländischen Krebsregisters [39]. Er bestimmt so 549 bis 1710 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC für das Jahr 2019.

### ***3) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC im Jahr 2019 ohne Immunsuppression***

Der pU geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation immunsupprimiert sind, nicht mehr für eine Therapie mit Cemiplimab infrage kommen und schließt diese Patientengruppe folglich aus. Er zieht eine retrospektive Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 heran und schätzt den Anteil ohne Immunsuppression auf 93,7 % [9]. Der pU ermittelt 514 bis 1602 Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC im Jahr 2019 ohne Immunsuppression.

### ***4) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation***

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,2 % [32,40] ergeben sich laut pU insgesamt 448 bis 1397 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Für die Unterteilung in Fragestellung 1 bzw. 2 zieht der pU die Ergebnisse der klinischen Studie R2810-ONC-1540 [6] heran. Er entnimmt diesen Ergebnissen einen Anteil von 66 % für die Patientengruppe, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten hat. Für die Patientengruppe mit medikamentöser Vortherapie setzt er auf Basis der Studie einen Anteil von 34 % an [6]. Der pU bestimmt so 296 bis 922 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1 und 153 bis 475 Patientinnen und Patienten für Fragestellung 2.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung jedoch kritisch zu sehen:

#### ***Zum Ausgangswert der Berechnung***

Die vom pU verwendeten Inzidenzraten (0,0188 % bis 0,03020 %) beziehen sich für den unteren Wert auf die Jahre 2008 bis 2010 [33] bzw. 2014 [35] und für den oberen Wert auf das Jahr 2010 [36]. Unter Hinzuziehung der erwachsenen Bevölkerung des Jahres 2017 [32] berechnet der pU 13 020 bis 20 915 neu erkrankte Patientinnen und Patienten. Die Verwendung der Inzidenz und die anschließende Übertragung eines Anteilswertes, der sich auf einen Zeitraum bezieht (vgl. Schritt 1) ist grundsätzlich nachvollziehbar für das vorliegende Anwendungsgebiet. Es werden durch seine Vorgehensweise jedoch folgende 2 Patientengruppen vernachlässigt: Patientinnen und Patienten, die sich schon zum Zeitpunkt der Diagnose in einem metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium befinden sowie Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Cemiplimab infrage kommen. Zusätzlich berücksichtigt der pU nicht den Anstieg der Inzidenzraten von 2010 bzw. 2014 bis zum Jahr 2017.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass aus einer Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts (RKI) und der GEKID aus dem Jahr 2017 [41] eine deutlich höhere Inzidenz (49 400 neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit cSCC im Jahr 2014) hervorgeht. Die Autorinnen und Autoren weisen in diesem Zusammenhang jedoch aufgrund einer eingeschränkten Datenlage auf eine erhebliche Unsicherheit dieser Zahlen hin. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass die Ausgangsbasis deutlich höher liegen kann, als vom pU ausgewiesen.

#### ***Zu Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC***

Ausgehend von Patientinnen und Patienten mit SCC und einer entsprechenden Operation ermitteln die Autorinnen und Autoren in Brantsch et al. [37] über einen medianen Nachbeobachtungszeitraum von 43 Monaten einen Anteilswert von 4 % der Patientengruppe mit einer Metastasierung. Für den Anteil eines lokalen Fortschreitens der Erkrankung weisen sie einen Anteil von 3 % über dieselbe Zeitspanne aus. Die zugrunde liegenden Daten wurden in den Jahren 1990 bis 2005 erhoben und stellen somit eine eher veraltete Datenbasis dar, da sich das Risikoverhalten in der Bevölkerung (z. B. in Form von erhöhter UV-Exposition) und die Screeningmaßnahmen in den vergangenen Jahrzehnten verändert haben [37]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die nicht für eine kurative Operation oder Strahlentherapie in Betracht kommen, ist daher unsicher.

***Zu Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC im Jahr 2019***

Der vom pU verwendete prozentuale Anstieg der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit cSCC pro Jahr basiert auf Daten aus den Jahren 2002 bis 2008. Wie schon zu Schritt 2 angemerkt, geht eine veraltete Datenbasis aufgrund eines veränderten Risikoverhaltens in der Bevölkerung und neuer Screeningmaßnahmen mit Unsicherheit einher. Zudem ist es fraglich inwiefern sich der Anstieg der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit cSCC auf den vorherigen Rechenschritt, der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC umfasst, übertragen lässt.

***Zu Schritt 3) Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC im Jahr 2019 ohne Immunsuppression***

Die vom pU vorgenommene Eingrenzung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppression lässt sich nicht aus der Fachinformation von Cemiplimab erschließen [26]. Der Rechenschritt ist daher eher in Abschnitt 3.2.6 Versorgungsanteile anzusiedeln. Für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation resultiert daraus eine Unterschätzung.

***Zu Schritt 4) Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2***

Es ist grundsätzlich für beide Fragestellungen anzumerken, dass sich Anteilswerte aus klinischen Studien aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur bedingt für epidemiologische Fragestellungen nutzen lassen.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Dies ist insbesondere auf die zu geringe Ausgangsbasis (13 020 bis 20 915) der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit cSCC zurückzuführen. Zum einen hat für die Ausgangsbasis keine Hochrechnung der Inzidenzraten auf das Jahr 2017 stattgefunden. Zum anderen vernachlässigt der pU Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium befinden sowie Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Cemiplimab infrage kommen. Zudem sind die Rechenschritte zum metastasiertem oder lokal fortgeschrittenen cSCC und zur Hochrechnung vom Jahr 2017 auf das Jahr 2019 aufgrund veralteter Daten mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich allein unter Hinzuziehung der Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2017 [41] zur Inzidenz des cSCC eine fast doppelt so hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten ergeben könnte. Die Autorinnen und Autoren weisen in diesem Zusammenhang jedoch aufgrund einer eingeschränkten Datenlage auf eine erhebliche Unsicherheit dieser Zahlen hin.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Unter Berücksichtigung einer ansteigenden Inzidenz [38,39] und einer konstanten Progressionsrate geht der pU insgesamt von einem Anstieg der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem cSCC in den kommenden Jahren aus.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Fragestellung 1 wurde vom G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Für Fragestellung 2 hat der G-BA Best supportive Care (BSC) festgelegt.

Als systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes wählt der pU Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab, Atezolizumab, Cetuximab, Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil, Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil, Methotrexat, Bleomycin, Bleomycin + Cisplatin + 5-Fluorouracil, Bleomycin + Carboplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin + 5-Fluorouracil, Carboplatin sowie Carboplatin + 5-Fluorouracil mit Verweis auf mehrere Fallserien. Diese Wirkstoffe sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen fehlen [42-54]. Insgesamt können die Angaben des pU hierdurch nicht bewertet werden.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. Für BSC entfällt daher die Kommentierung in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für Cemiplimab gibt der pU eine kontinuierliche Behandlungsdauer an. Dies ist plausibel und entspricht der Fachinformation [26].

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cemiplimab sind plausibel und entsprechen der Fachinformation [26].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cemiplimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.08.2019, der erstmaligen Listung, wieder.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU berücksichtigt für Cemiplimab korrekt den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Er vernachlässigt jedoch weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die Kosten der Infusionstherapie.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cemiplimab Jahrestherapiekosten in Höhe von 123 426,80 € pro Patientin bzw. Patient. Diese Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Der pU vernachlässigt jedoch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die Kosten der Infusionstherapie.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU weist darauf hin, dass er bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation davon ausgeht, dass die Patientengruppe mit einer Immunsuppression nicht mehr für eine Therapie mit Cemiplimab infrage kommt.

Für die Versorgungsanteile schätzt der pU, dass für Cemiplimab mittelfristig ein Versorgungsanteil von 40 % bis 50 % zu erwarten ist. Er begründet diese Schätzung damit, dass ein Teil der Versorgung durch etablierte Wirkstoffe im Off-label-Status abgedeckt wird.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unterschätzt. Dies ist insbesondere auf die zu geringe Ausgangsbasis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit cSCC zurückzuführen. So hat der pU zum einen für die Ausgangsbasis keine Hochrechnung der Inzidenzraten auf das Jahr 2017 durchgeführt. Zum anderen vernachlässigt er Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium befinden sowie Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Cemiplimab infrage kommen. Zudem sind die Rechenschritte zum metastasiertem oder lokal fortgeschrittenen cSCC und zur Hochrechnung vom Jahr 2017 auf das Jahr 2019 aufgrund veralteter Daten mit Unsicherheit behaftet.

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich allein unter Hinzuziehung der Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2017 [41] zur Inzidenz des cSCC eine fast doppelt so hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten ergeben könnte.

Die Arzneimittelkosten und die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für Cemiplimab plausibel. Weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die Kosten der Infusionstherapie, vernachlässigt der pU für Cemiplimab jedoch.

Im Rahmen der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie „eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes“ stellt der pU die Kosten folgender Therapien dar: Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab, Atezolizumab, Cetuximab, Cetuximab + Cisplatin + 5-Fuorouracil, Cetuximab + Carboplatin + 5-Fuorouracil, Methotrexat, Bleomycin, Bleomycin + Cisplatin + 5-Fluorouracil, Bleomycin + Carboplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin + 5-Fluorouracil, Carboplatin sowie Carboplatin + 5-Fluorouracil. Diese Therapien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen fehlen [42-54]. Die Angaben des pU können dadurch nicht bewertet werden.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

#### 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

##### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

##### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Zusatznutzen nicht belegt
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Best supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Cemiplimab	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Davon	448 bis 1397	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind insgesamt unterschätzt, da der pU zum einen für die Ausgangsbasis keine Hochrechnung der Inzidenzraten auf das Jahr 2017 durchgeführt und zum anderen 2 Patientengruppen vernachlässigt. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass sich allein unter Hinzuziehung der Veröffentlichung des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2017 [41] zur Inzidenz des cSCC eine fast doppelt so hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten ergeben könnte. <sup>b</sup>
	Patientinnen und Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	296 bis 922	
	Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	153 bis 475	

a: Angabe des pU

b: Die Autorinnen und Autoren der Veröffentlichung weisen in diesem Zusammenhang jedoch aufgrund einer eingeschränkten Datenlage auf eine erhebliche Unsicherheit dieser Zahlen hin [41].

cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RKI: Robert Koch-Institut

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Cemiplimab	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen	123 426,80 <sup>b</sup>	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Nivolumab (Monotherapie)	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	78 025,48	Die Therapien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen fehlen [42-54]. Die Angaben des pU können dadurch nicht bewertet werden.
Nivolumab + Ipilimumab		138 508,64	
Pembrolizumab		104 964,63	
Ipilimumab		74 261,52	
Panitumumab		78 727,48	
Durvalumab		124 541,82	
Avelumab		107 809,52	
Atezolizumab		76 441,01	
Cetuximab (Monotherapie)		75 855,56	
Cetuximab + Cisplatin + 5-Fluorouracil		85 496,03– 85 995,71	
Cetuximab + Carboplatin + 5-Fluorouracil		90 344,12	
Methotrexat		8123,02– 8665,96	
Bleomycin (Monotherapie)		2628,66– 23 569,14	
Bleomycin + Cisplatin + 5-Fluorouracil		12 269,13– 33 709,29	
Bleomycin + Carboplatin + 5-Fluorouracil		17 117,22– 38 057,70	

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in € <sup>a</sup>	Kommentar
Cisplatin + 5-Fluorouracil	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	9640,47–10 140,15	Die Therapien sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb Angaben zur Dosierung in den jeweiligen Fachinformationen fehlen [42-54]. Die Angaben des pU können dadurch nicht bewertet werden.
Carboplatin (Monotherapie)		6175,26	
Carboplatin + 5-Fluorouracil		14 488,56	
BSC	Erwachsene mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Vortherapie fortgeschritten ist	0–22 805,08	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
a: Angabe des pU b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung gemäß Hilfstaxe. BSC: Best supportive Care; cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die nachfolgenden Informationen sind der Fach- und Produktinformation von LIBTAYO® entnommen worden.*

##### **Anwendungsgebiete**

*LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.*

##### **Dosierung und Art der Anwendung**

*Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.*

##### **Dosierung**

###### **Empfohlene Dosis**

*Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.*

*Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.*

###### **Dosisanpassungen**

*Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-16 zu finden.*

*Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-16 aufgeführt.*

Tabelle 1-16: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3 und ≤ 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 1,5 und ≤ 3 × ULN	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT > 5 × ULN oder Gesamtbilirubin > 3 × ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO® unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO® unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO® unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hautreaktion verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Umgehend symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 klinische Anzeichen oder Symptome einer oben nicht aufgeführten immunvermittelten Nebenwirkung	LIBTAYO® unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 Nebenwirkung (Endokrinopathien ausgenommen) Wiederauftretende schwere immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad <sup>a</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
(einschließlich jedoch nicht begrenzt auf: Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis, Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulo-neuropathie, Entzündung des Zentralnervensystems, Autoimmun-myokarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Myalgie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, Myasthenia gravis) <sup>b</sup>	Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) Verringerung der Kortikosteroid-dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich		
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> ). a: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden. b: Beobachtet bei LIBTAYO® oder anderen monoklonalen Anti-PD-1-/PD-L1-Antikörpern.			

### ***Patientenpass***

*Alle Ärzte, die LIBTAYO® verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.*

### ***Besondere Patientengruppen***

#### ***Kinder und Jugendliche***

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### ***Ältere Patienten***

*Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich.*

### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO® empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO® wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor.

### **Art der Anwendung**

LIBTAYO® ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

### Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt „Liste der sonstigen Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile.

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **Rückverfolgbarkeit**

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind der Name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

#### **Immunvermittelte Nebenwirkungen**

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet. Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

*Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zur Bestätigung einer immunvermittelten Nebenwirkung und zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechend zu untersuchen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen.*

#### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.*

#### ***Immunvermittelte Kolitis***

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln.*

#### ***Immunvermittelte Hepatitis***

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.*

#### ***Immunvermittelte Endokrinopathien***

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie.*

### Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln.

### Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

### Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet. Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

### Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet. Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung.

Bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher (Grad  $\geq 3$ ) Hyperglykämie ist die Anwendung von Cemiplimab zu unterbrechen und Antidiabetika oder Insulin zu verabreichen. Die Anwendung von Cemiplimab kann fortgesetzt werden, wenn unter der Insulin-Ersatztherapie oder Antidiabetika der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

### **Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut**

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich

*ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet.*

*Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.*

*Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten. Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.*

### ***Immunvermittelte Nephritis***

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.*

### ***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***

*Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis und Meningitis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten.*

*Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.*

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

*Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden.*

### ***Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden***

*Patienten mit aktiven Infektionen oder immunsupprimierte Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den*

*klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“.*

*Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Frauen im gebärfähigen Alter**

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

#### **Schwangerschaft**

*Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann.*

*Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.*

#### **Stillzeit**

*Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.*

*Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.*

### ***Fertilität***

*Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.*

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet.*

### **Überdosierung**

*Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.*

### **Inkompatibilitäten**

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### ***Ungeöffnete Durchstechflasche***

*18 Monate*

#### ***Nach dem Öffnen***

*Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.*

#### ***Nach der Zubereitung der Infusion***

*Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:*

• bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung. Dies beinhaltet die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur und die Anwendungsdauer der Infusion.

oder

• im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### ***Ungeöffnete Durchstechflasche***

*Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).*

*Nicht einfrieren.*

*In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*

*Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt „Dauer der Haltbarkeit“.*

### **Art und Inhalt des Behältnisses**

*LIBTAYO® ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.*

*Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.*

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### ***Zubereitung und Anwendung***

• *Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO® ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.*

• *Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.*

• *Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.*

• *Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO® entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50*

*mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.*

- *LIBTAYO<sup>®</sup> ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu infundieren.*
- *Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

*LIBTAYO<sup>®</sup> ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Regeneron Pharmaceuticals. Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2019 [Zugriff: 29.08.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760498>.
4. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 2 study of Regn2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (Pd-1), in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 29.08.2019]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000105-36](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36).
5. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 (PD-1), in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: study R2810-ONC-1540; primary analysis clinical study report for groups 2 and 3 [unveröffentlicht]. 2019.
6. Regeneron Pharmaceuticals. Nutzendossier für cemiplimab (Libtayo): Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
7. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD et al. PD-1 blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(4): 341-351.
8. Sanofi-Aventis. Nutzendossier für cemiplimab (Libtayo): Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
9. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns; results of a non-interventional study of the DeCOG. Eur J Cancer 2018; 96: 34-43.

10. Jarkowski A 3rd, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM 3rd, May KS et al. Systemic therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): the Roswell Park experience and a review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2016; 39(6): 545-548.
11. Assam JH, Powell S, Spanos WC. Unresectable cutaneous squamous cell carcinoma of the forehead with MLH1 mutation showing dramatic response to programmed cell death protein 1 inhibitor therapy. *Clin Skin Cancer* 2016; 1(1): 26-29.
12. Bauman JE, Eaton KD, Martins RG. Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab. *Arch Dermatol* 2007; 143(7): 889-892.
13. Blum V, Müller B, Hofer S, Pardo E, Zeidler K, Diebold J et al. Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases. *Eur J Dermatol* 2018; 28(1): 78-81.
14. Chang AS, Kim J, Luciano R, Sullivan-Chang L, Colevas AD. A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor. *JAMA Dermatol* 2016; 152(1): 106-108.
15. Chen A, Ali N, Boasberg P, Ho AS. Clinical remission of cutaneous squamous cell carcinoma of the auricle with cetuximab and nivolumab. *Journal of Clinical Medicine* 2018; 7(1): E10.
16. Day F, Kumar M, Fenton L, Gedye C. Durable response of metastatic squamous cell carcinoma of the skin to ipilimumab immunotherapy. *J Immunother* 2017; 40(1): 36-38.
17. Miller DM, Faulkner-Jones BE, Stone JR, Drews RE. Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade. *JAAD Case Rep* 2017; 3(5): 412-415.
18. Ravulapati S, Leung C, Poddar N, Tu Y. Immunotherapy in squamous cell skin carcinoma: a game changer? *Am J Med* 2017; 130(5): e207-e208.
19. Tran DC, Colevas AD, Chang ALS. Follow-up on programmed cell death 1 inhibitor for cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol* 2017; 153(1): 92-94.
20. Degache E, Crochet J, Simon N, Tardieu M, Trabelsi S, Moncourier M et al. Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32(7): 257-258.
21. Ribero S, Stucci LS, Daniels GA, Borradori L. Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence? *Curr Opin Oncol* 2017; 29(2): 129-135.
22. Robert C, Migden MR, Peris K, Pedder A. Unlocking the potential of immuno-oncology in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: role of checkpoint blockade. *European Medical Journal* 2019; 7(Suppl 1): 2-10.
23. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvey J, Del Marmol V, Pehamberger H et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* 2015; 51(14): 1989-2007.

24. National Comprehensive Cancer Network. Squamous cell skin cancer: version 2.2019 [online]. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. URL: <https://www.nccn.org>.
25. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Langversion [online]. 06.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OL1\\_S3\\_Aktinische\\_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OL1_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf).
26. Sanofi Genzyme. Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
27. Sladek R, Tieman J, Currow D. Improving search filter performance: a study of palliative care literature. BMC Med Inform Decis Mak 2007; 7(1): 18.
28. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med 2010; 363(8): 711-723.
29. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015; 372(20): 1909-1919.
30. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Engl J Med 2015; 372(5): 426-435.
31. National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma [ID1367]: single technology appraisal; committee papers [online]. 07.08.2019 [Zugriff: 11.09.2019]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/evidence/committee-papers-pdf-6847944733>.
32. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
33. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. J Invest Dermatol 2014; 134(1): 43-50.
34. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes; Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
35. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. C44 Sonstige Tumoren der Haut: Krebsneuerkrankungen (Inzidenz); altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) [online]. 2017. URL: [http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen\\_D.php?Method=INCIDENCE\\_EU&ICD10=C44&Year from=2011&Year to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on](http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C44&Year from=2011&Year to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on).

36. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13(8): 788-797.
37. Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 2008; 9(8): 713-720.
38. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjaer SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007. *Int J Cancer* 2010; 127(9): 2190-2198.
39. Hollestein LM, Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989–2008. *Eur J Cancer* 2012; 48(13): 2046-2053.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand [online]. 2018. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2017\\_2.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf).
41. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2\\_cid298?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDFFA.2_cid298?_blob=publicationFile).
42. Bristol-Myers Squibb. Opdivo: Fachinformation [online]. 02.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. MSD. KEYTRUDA: Fachinformation [online]. 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
44. Bristol-Myers Squibb. YERVOY: Fachinformation [online]. 02.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Amgen. Vectibix: Fachinformation [online]. 01.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
46. Astra Zeneca. Imfinzi: Fachinformation [online]. 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
47. Merck. Bavencio: Fachinformation [online]. 10.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
48. Roche. Tecentriq: Fachinformation [online]. 03.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
49. Merck. Erbitux: Fachinformation [online]. 10.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Medac. Methotrexat 15 Injektionslösung medac: Fachinformation [online]. 05.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Stadapharm. Fachinformation BLEO-cell [online]. 07.2017. URL: <http://www.lauer-fischer.de>.
52. Ribosepharm. Ribofluor: Fachinformation [online]. 02.2017. URL: <https://www.fachinfo.de>.

53. Haemato Pharm. Cisplatin-HAEMATO: Fachinformation [online]. 06.2012. URL:  
<https://www.fachinfo.de>.

54. Onkovis. Carboplatin onkovis: Fachinformation [online]. 11.2016. URL:  
<https://www.fachinfo.de>.

**Anhang A – Charakteristika der Studien R2810-ONC-1540 und Hillen 2018**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Cemiplimab vs. systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Intervention</b>						
R2810- ONC- 1540	nicht randomisiert, offen	Erwachsene mit histologisch bestätigtem invasivem cSCC (IacSCC oder mcSCC [Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen]) <sup>b</sup> ; IacSCC nur, wenn Resektion und / oder Bestrahlung als Therapie kontraindiziert. ECOG-PS 0 oder 1	Cemiplimab 3 mg / kg i. v. alle 2 Wochen: Gruppe 1: mcSCC (N = 59) <sup>c</sup> Gruppe 2: IacSCC (N = 78) <sup>c</sup> 350 mg i. v. alle 3 Wochen: Gruppe 3: mcSCC (N = 56) 600 mg i. v. alle 4 Wochen Gruppe 4: mcSCC / IacSCC (geplant: N = 63) <sup>c, d</sup> 438 mg s. c., dann 350 mg i. v. alle 3 Wochen Gruppe 5: mcSCC / IacSCC (geplant: N = 10) <sup>c, d</sup>  Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>e</sup> : Cemiplimab 350 mg i. v. alle 3 Wochen (n = 36)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: Gruppe 1 + 2 bis zu 96 Wochen, Gruppe 3 + 5 bis zu 54 Wochen, Gruppe 4 bis zu 48 Wochen oder bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung (alle Gruppen), bzw. bei bestätigtem kompletten Ansprechen nach 48 Wochen (nur Gruppe 1 + 2)  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie <sup>f</sup>	35 Zentren in: Australien, Deutschland, USA  05/2016–laufend  Datenschnitte: 27.10.2017 (Gruppe 1–3) 30.06.2018 (Gruppe 1–3) 20.09.2018 (Gruppe 1 + 3) 10.10.2018 (Gruppe 2)	primär: objektive Ansprechrate sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Studienarme: Cemiplimab vs. systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Studie mit Vergleichstherapie</b>						
Hillen 2018 <sup>g</sup>	retrospektiv, 1-armig	Erwachsene mit fortgeschrittenem cSCC (lacSCC oder mcSCC [Lymphknoten- und / oder Fernmetastasen]); lacSCC nur, wenn Resektion und / oder Bestrahlung als Therapie kontraindiziert	N = 190 <sup>h</sup>  Davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>i</sup> : ECOG-PS 0/1 (n = 13) ECOG-PS 0/1/n. b. (n = 24)	k. A.	24 Zentren in Deutschland, Österreich  Studienzeitraum: k. A. <sup>j</sup>	Gesamtüberleben, Krankheitsstatus [vollständige Remission, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Progress, lokale Rezidiv, lokale Rekurrenz, objektive Ansprechraten, Dauer des Ansprechens, Zeit bis zur Progression]
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b: In die Studie wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mindestens 1 messbare Läsion (gemäß der Studienkriterien) zu Studienbeginn aufweisen.</p> <p>c: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>d: Die Gruppen 4 und 5 wurden mit dem Studienprotokoll Amendment 6 vom 23.08.2018 eingeführt, keine Informationen zum Rekrutierungsstatus verfügbar.</p> <p>e: Die vom pU betrachtete Teilpopulation umfasst alle Patientinnen und Patienten der Gruppe 3, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben.</p> <p>f: Studienende ist für ca. 1,5 Jahre nach Behandlungsende vorgesehen.</p> <p>g: Der pU nennt die Studie im Modul 4 A des Dossiers DeCOG-Kohortenstudie.</p> <p>h: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht interventionelle Studie, in die bereits behandelte Patientinnen und Patienten unabhängig von der Art der Behandlung (Resektion und / oder Strahlentherapie und / oder systemische Therapie) eingeschlossen wurden. Aus der Publikation Hillen 2018 [9] geht hervor, dass 3 von 76 mit lacSCC diagnostizierten Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie erhalten haben. Von den 114 mit mcSCC diagnostizierten Patientinnen und Patienten haben 38 Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie (systemische Therapie und / oder Radiochemotherapie) erhalten.</p> <p>i: Der pU gibt im Modul 4 A an, nur Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie ausgewertet zu haben. Anhand der für die Nutzenbewertung zur Verfügung stehenden Daten können die vom pU dargelegten Patientenzahlen nicht nachvollzogen werden (siehe Abschnitt 2.3.1).</p> <p>j: Teilnehmende Zentren wurden im Zeitraum vom 01.10.2012 bis 04.03.2013 dazu aufgefordert alle von ihnen behandelten Patientinnen und Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2011 erstmalig die Diagnose fortgeschrittenes cSCC erhalten haben, in die Datenbank einzutragen. Ein 1-maliges Follow-up wurde im Mai 2014 durchgeführt.</p> <p>cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; lacSCC: lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom; mcSCC: metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berichtet; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – Non-RCT, Vergleich einzelner Arme: Cemiplimab vs. systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Vor- und Begleitbehandlung
<b>Studie mit Intervention</b>		
R2810- ONC- 1540	Cemiplimab 350 mg i. v., alle 3 Wochen  Therapieunterbrechungen aufgrund von UEs waren erlaubt	<p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD-1 / PD-L1-Inhibitor</li> <li>▪ BRAF-Inhibitor</li> <li>▪ immunmodulierende Wirkstoffe                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▫ in Zusammenhang mit immunvermittelten UEs (Grad <math>\geq 1</math>) &lt; 90 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▫ deren Gabe aufgrund von UEs abgebrochen werden musste</li> </ul> </li> <li>▪ Kortikosteroide in immunsuppressiver Dosierung &lt; 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>▪ Strahlentherapie &lt; 14 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Idelalisib</li> <li>▪ jegliche systemische Krebstherapie (Chemotherapie, gezielte systemische Therapie, fotodynamische Therapie), experimentelle Therapie oder Standardtherapie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung von Cemiplimab oder innerhalb der Studienzeit geplant (Bisphosphonate oder Denosumab sind nicht ausgeschlossen)</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ palliative Strahlentherapie nur nach Rücksprache mit dem Sponsor und <math>\geq 24</math> Wochen nach Therapiebeginn möglich</li> <li>▪ kurative Resektion nach Tumoransprechen infolge der Behandlung mit der Studienmedikation möglich</li> </ul>
<b>Studie mit Vergleichstherapie</b>		
Hillen 2018	systemische Therapien <sup>a</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Monotherapien: Cetuximab, Capecitabin, Methotrexat, Panitumumab, 5-Fluorouracil, Docetaxel und Gemcitabin</li> <li>▪ Kombinationstherapien: Cisplatin + 5-Fluorouracil, Carboplatin + 5-Fluorouracil, Cisplatin + 5-Fluorouracil + Cetuximab, Capecitabin + Cetuximab, Carboplatin + Cetuximab, Capecitabin + Erlotinib, Cisplatin + Mitomycin, Cisplatin + 5-Fluorouracil + Folinsäure und Cetuximab + Docetaxel</li> </ul>	k. A.
<p>a: In der Studie selber wurden keine Therapien verabreicht, da es sich um eine retrospektive, nicht interventionelle Studie handelt. Bei den genannten Therapien handelt es sich um Therapien, die die Patientinnen und Patienten bei Studieneinschluss bereits erhalten hatten.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B (Serine/threonine Proteine Kinase B-Raf); i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

**Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben**

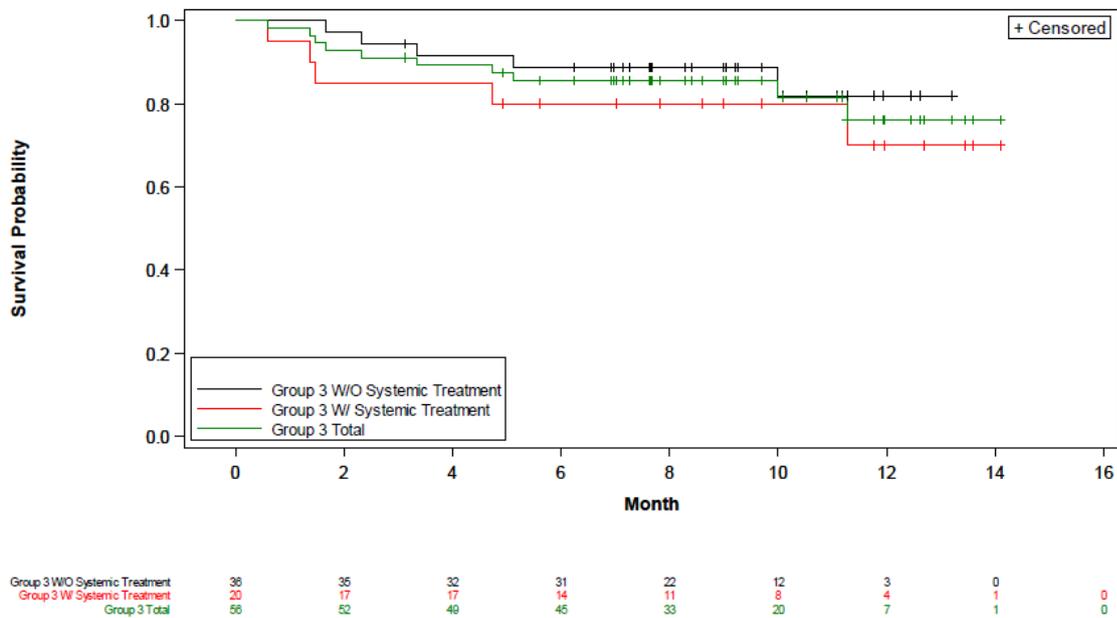


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie R2810-ONC-1540 (Datenschnitt: 20.09.2018), Gruppe-3-Patientinnen und -Patienten gesamt, sowie getrennt nach Erhalt einer medikamentösen Vortherapie bzw. keiner medikamentösen Vortherapie

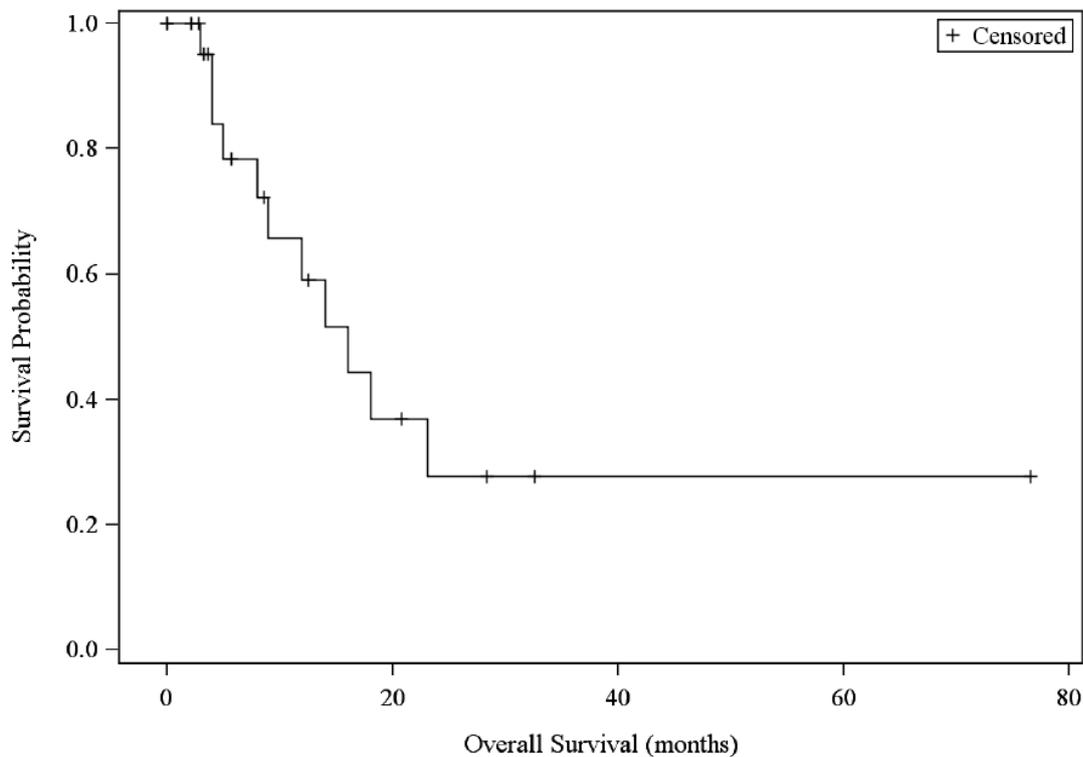


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie Hillen 2018, Patientinnen und Patienten mit EGOC-PS 0 / 1 / nicht berichtet (Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie)

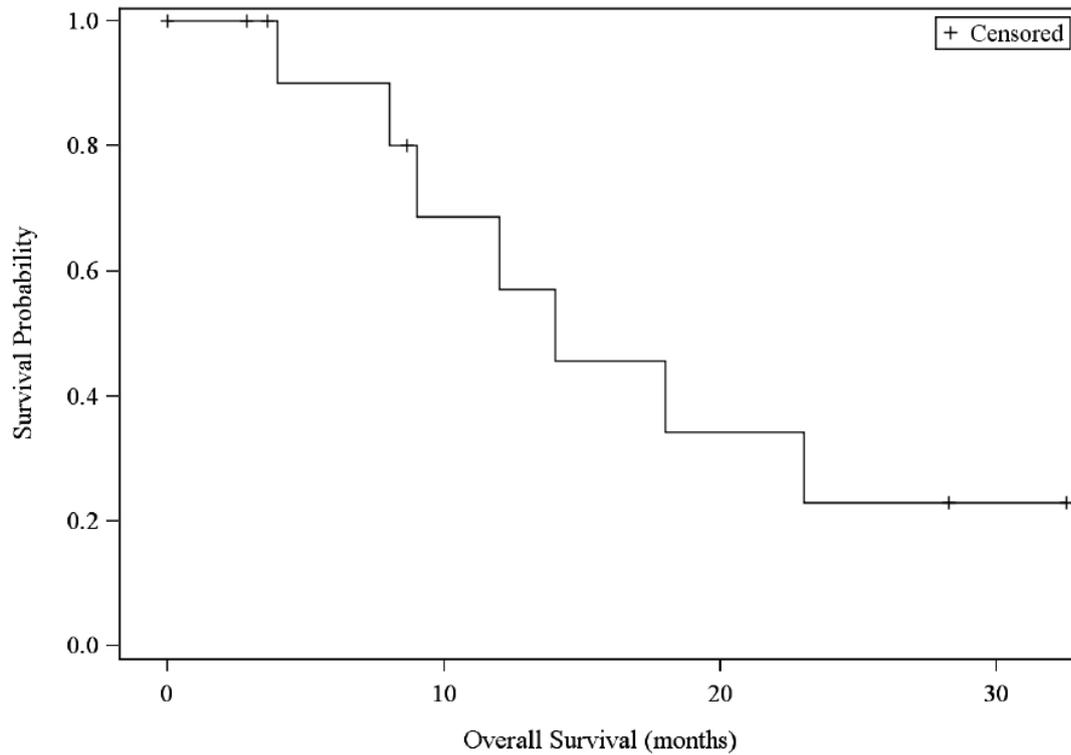


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie Hillen 2018, Patientinnen und Patienten mit EGOC-PS 0 / 1 (Fragestellung 1 – keine medikamentöse Vortherapie)

## **Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?