



IQWiG-Berichte – Nr. 1227

# **Cemiplimab (Basalzellkarzinom) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-97

Version: 1.0

Stand: 28.10.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cemiplimab (Basalzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

21.07.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-97

## **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

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**

- Anne Hüning
- Charlotte Guddat
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Ulrike Seay
- Corinna ten Thoren
- Volker Vervölgyi
- Carolin Weigel

### **Schlagwörter**

Cemiplimab, Karzinom – Basalzell-, Nutzenbewertung, NCT03132636

### **Keywords**

Cemiplimab, Carcinoma – Basal Cell, Benefit Assessment, NCT03132636

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</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 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>13</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>14</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>14</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	14
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	14
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>21</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	22
3.2.2 Verbrauch .....	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	22
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	22
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	22
3.2.6 Versorgungsanteile .....	22
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>24</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>25</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>42</b>
<b>Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen 1-armigen Studie R2810-ONC-1620.....</b>		
		<b>46</b>
<b>Anhang B Suchstrategien.....</b>		
		<b>48</b>
<b>Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		
		<b>49</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab.....	3
Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab.....	7
Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	13
Tabelle 6: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	24
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	25
Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	26
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – 1-armige Studie mit Cemiplimab.....	46
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – 1-armige Studie mit Cemiplimab.....	47

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	15

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CT	Computertomografie
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HhI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
laBCC	lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom
mBCC	metastasiertes Basalzellkarzinom
MRT	Magnetresonanztomografie
ORR	Objective Response Rate (objektive Ansprechrate)
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2021 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 eines externen Sachverständigen (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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers 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 21.07.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HhI) behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup>	BSC <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen. c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die 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; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

#### Studienpool und Studiendesign

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Cemiplimab gegenüber BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Zur Intervention identifiziert er eine 1-armige Studie mit Cemiplimab (R2810-ONC-1620). Zur Vergleichstherapie hat der pU keine Studien identifizieren können.

Die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie R2810-ONC-1620 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### ***Studie R2810-ONC-1620***

Die Studie R2810-ONC-1620 ist eine noch laufende, 1-armige, offene und multizentrische Phase-II-Studie mit Cemiplimab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die bereits mit mindestens 1 HhI vorbehandelt waren und unter dieser Therapie eine Progression oder eine Unverträglichkeit gegenüber HhI aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 messbare Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm vorliegen. Für Patientinnen und Patienten mit laBCC war zudem definiert, dass diese zu Studieneinschluss einen inoperablen Tumor aufweisen mussten und für eine Strahlentherapie nicht geeignet sein durften. Es wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 132 Patientinnen und Patienten, davon 84 mit laBCC und 48 mit mBCC, bis zum Datenschnitt vom 17.02.2020 in die Studie eingeschlossen.

Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrate (ORR), die durch ein zentrales Reviewkomitee separat für Patientinnen und Patienten mit laBCC bzw. mBCC ausgewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Ergebnisse**

Insgesamt ist die Studie R2810-ONC-1620 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU zieht die Studie dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab heran, da sie aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz darstellt.

Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen von Cemiplimab basiert letztlich ausschließlich auf Ergebnissen zum Endpunkt ORR. Der pU bezieht sich hierbei auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Vismodegib, wonach der Endpunkt ORR in der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorkläsionen und Ulzerationen als patientenrelevant erachtet wurde, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass TumorgroÙe und Tumorulzerationen relevant

zurückgehen. Die vom pU vorgelegten Analysen zur ORR sind jedoch nicht geeignet, die ORR als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden:

- Der pU legt in Modul 4 C seines Dossiers zur ORR keine Analysen in einer geeigneten Operationalisierung vor, sondern ausschließlich Auswertungen des Komposit-Ansprechens, welches sich aus dem klinischen Ansprechen (Digitalfotografie, ggf. auch mit Bestätigung durch Biopsie) und dem radiologischen Ansprechen zusammensetzt (Computertomografie oder Magnetresonanztomografie). Durch die Anwendung von radiologischen Messverfahren gehen somit auch nicht patientenrelevante Operationalisierungen in die ORR ein.
- Zum Ausmaß der Läsionen, zum Ulzerationsgrad einzelner Läsionen zu Therapiebeginn und deren Entwicklung im Therapieverlauf, sowie zur Anzahl und Lokalisation der Läsionen liegen in den Unterlagen des pU keine oder keine adäquat aufbereiteten Auswertungen vor.

Das Vorgehen des pU zur Ergebnisdarstellung ist nicht nachvollziehbar, da entsprechende Auswertungen bereits in den Nutzenbewertungen von Vismodegib gefordert und im Addendum zur 2. Bewertung von Vismodegib dargestellt wurden.

Zusammenfassend liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen, keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

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

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup>	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.                      c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor;                      laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HhI) behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup>	BSC <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen. c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die 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; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Cemiplimab (Stand zum 03.06.2021)
- bibliografische Recherchen zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.05.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 03.06.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 28.05.2021)

- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.06.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 03.06.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Cemiplimab gegenüber BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Da der pU keine RCTs identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen durch. Zur Intervention identifiziert er eine 1-armige Studie mit Cemiplimab (R2810-ONC-1620 [3-7]). Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurden keine zusätzlichen, potenziell relevanten weiteren Untersuchungen zu Cemiplimab identifiziert. Zur Vergleichstherapie hat der pU keine Studien identifizieren können. Die Vollständigkeit des Studienpools zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht überprüft.

Die vom pU vorgelegten Daten aus der Studie R2810-ONC-1620 sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz**

#### ***Studie R2810-ONC-1620***

Die Studie R2810-ONC-1620 ist eine noch laufende, 1-armige, offene und multizentrische Phase-II-Studie mit Cemiplimab. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die bereits mit mindestens 1 HhI vorbehandelt waren und unter dieser Therapie eine Progression oder eine Unverträglichkeit gegenüber HhI aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 messbare Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm vorliegen. Für Patientinnen und Patienten mit laBCC war zudem definiert, dass diese zu Studieneinschluss einen inoperablen Tumor aufweisen mussten und für eine Strahlentherapie nicht geeignet sein durften. Es wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 132 Patientinnen und Patienten, davon 84 mit laBCC und 48 mit mBCC, bis zum Datenschnitt vom 17.02.2020 in die Studie eingeschlossen. Bis zum Datenschnitt vom 30.06.2020 wurden noch 6 weitere Patientinnen und Patienten mit mBCC in die Studie aufgenommen.

Cemiplimab wurde für maximal 93 Wochen oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum kompletten Ansprechen intravenös in einer Dosierung von 350 mg alle 3 Wochen verabreicht. Beim Auftreten von bestimmten unerwünschten Ereignissen (UEs) waren abweichend von den Angaben in der Fachinformation [8] Dosisanpassungen erlaubt. Insgesamt wurde die Dosis bis zum Datenschnitt vom 17.02.2020 lediglich bei 1 Patientin oder 1 Patienten reduziert. Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgte somit insgesamt gemäß den Angaben der Fachinformation [8].

Primärer Endpunkt der Studie war die objektive Ansprechrage (ORR), die durch ein zentrales Reviewkomitee separat für Patientinnen und Patienten mit laBCC bzw. mBCC ausgewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Weitere Angaben zur Studie R2810-ONC-1620 können Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung entnommen werden.

#### *Datenschnitte*

Zur Studie R2810-ONC-1620 liegen im Dossier des pU 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.02.2020: präspezifizierte primäre Analyse der Wirksamkeitsendpunkte für alle Patientinnen und Patienten mit laBCC (N = 84) 57 Wochen nach Behandlungsbeginn des letzten aufgenommenen Studienteilnehmers mit laBCC; zusätzlich präspezifizierte Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte für diejenigen Patientinnen und Patienten mit mBCC, die zum gleichen Zeitpunkt eine mindestens 57-wöchige Behandlungs- oder Nachbeobachtungsdauer abgeschlossen hatten (N = 28).
- 2. Datenschnitt vom 30.06.2020: nicht präspezifizierte Analyse für beide Patientengruppen (laBCC [N = 84] bzw. mBCC [N = 54]).

Für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt der pU die Ergebnisse vom 1. Datenschnitt (17.02.2020).

Insgesamt ist die Studie R2810-ONC-1620 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Der pU zieht die Studie dennoch zur Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab heran, da sie aus seiner Sicht die bestverfügbare Evidenz darstellt. Das Vorgehen zur Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Studie R2810-ONC-1620 durch den pU wird nachfolgend beschrieben und bewertet.

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

Der pU stellt zunächst Ergebnisse zu verschiedenen Endpunkten der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aus der Studie R2810-ONC-1620 deskriptiv dar. Für die Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU die Endpunkte Gesamtüberleben, ORR, Krankheitskontrollrate (DCR), progressionsfreies

Überleben (PFS) sowie Nebenwirkungen heran. Der pU gibt an, diese Daten sowohl im Kontext mit BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie als auch im Kontext der Ergebnisse der Studie ERIVANCE im Nutzenbewertungsverfahren zu Vismodegib im Anwendungsgebiet Basalzellkarzinom zu diskutieren.

Insgesamt konnte der pU keine Studie zu BSC identifizieren. Er geht jedoch davon aus, dass es unter BSC in der Regel nicht zu einer Spontanremission kommt und daher jedes Ansprechen als patientenrelevante Verbesserung betrachtet werden muss. Der pU bezieht sich dabei auf Aussagen aus dem Verfahren zu Vismodegib [9,10]. Er überträgt diese auf das im Vergleich zu Vismodegib weiter fortgeschrittene Krankheitsstadium von laBCC und mBCC nach einer Behandlung mit HhI, für das Cemiplimab zugelassen ist. Weiterhin vergleicht er die Ergebnisse zu den Endpunkten ORR, PFS, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aus der Studie R2810-ONC-1620 mit denen aus der Studie ERIVANCE, die im Nutzenbewertungsverfahren von Vismodegib vorgelegt wurden. Hierzu gibt der pU einschränkend an, dass die Daten zu Vismodegib nicht im gleichen Anwendungsgebiet erhoben wurden, und dass es sich bei Vismodegib nicht um die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. Der pU kommt dennoch insgesamt zu dem Schluss, dass die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab in einer ähnlichen Größenordnung liegen wie diejenigen, die bei Vismodegib zur Ableitung eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA geführt haben.

Letztlich basiert der vom pU abgeleitete Zusatznutzen von Cemiplimab ausschließlich auf Ergebnissen zur ORR. Daher wird im Folgenden auf den Endpunkt Ansprechen näher eingegangen.

### **Bewertung des Vorgehens des pU zum Endpunkt Ansprechen**

#### ***Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen auch anhand radiografischer Verfahren***

Der pU sieht den Endpunkt ORR als patientenrelevant an. Er bezieht sich dabei unter anderem auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Vismodegib [11]. Demzufolge werde der Endpunkt ORR in der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorkläsionen und Ulzerationen als patientenrelevant erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen. Eine geeignete Operationalisierung legt der pU in Modul 4 C seines Dossiers jedoch nicht vor.

In der Studie R2810-ONC-1620 ist das Ansprechen als kombinierter Endpunkt, bestehend aus dem klinischen Ansprechen und dem radiologischen Ansprechen, operationalisiert. Hierbei wird nach komplettem oder partiellem Ansprechen, sowie stabiler Erkrankung und Progression unterschieden. In die ORR gehen ausschließlich das komplette und das partielle Ansprechen ein. Die Dokumentation des Ansprechens erfolgte für die Patientengruppen laBCC bzw. mBCC zum Teil unterschiedlich:

- Bei Patientinnen und Patienten mit laBCC sollten äußerlich sichtbare Läsionen mittels zweidimensionalen, medizinischen Digitalfotografien entsprechend den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Beurteilung äußerlich sichtbarer Tumore dokumentiert werden [12]. Hierbei werden Informationen zur Ausdehnung des Tumors, zum Auftreten neuer Läsionen und zu Ulzerationen der Zielläsionen erfasst. Zusätzlich sollten bildgebende Verfahren wie Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) angewendet werden, außer wenn die Prüffärztin oder der Prüfarzt einschätzte, dass diese keine signifikanten zusätzlichen Informationen erbrachten.
- Bei Patientinnen und Patienten mit mBCC wurde das Tumoransprechen primär anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien in der Version 1.1 [13] bestimmt. Hierbei gehen Informationen zur Ausdehnung des Tumors, zum Auftreten neuer Läsionen und zur Veränderung pathologischer Lymphknoten ein. Diese konnten in der Studie mittels bildgebender Verfahren wie CT oder MRT erhoben werden. Bei Patientinnen und Patienten mit äußerlich sichtbaren Läsionen konnten diese mittels Digitalfotografie als Zielläsionen dokumentiert werden. Eine Erfassung ausschließlich anhand von Digitalfotografie war zudem erlaubt für Patientinnen und Patienten, deren Tumoransprechen nicht mittels RECIST-Kriterien messbar war.

Die Bestimmung der ORR erfolgte für beide Patientengruppen durch ein zentrales Reviewkomitee. Die Beurteilung basierte anhand eines Komposit-Ansprechens, welches sich aus dem klinischen Ansprechen (Digitalfotografie, ggf. auch mit Bestätigung durch Biopsie) und dem radiologischen Ansprechen zusammensetzte (CT oder MRT), sofern beide Arten des Ansprechens dokumentiert waren. In den übrigen Fällen konnte die Beurteilung anhand des klinischen oder des radiologischen Ansprechens allein erfolgen. Durch die Anwendung von radiologischen Messverfahren gehen somit sowohl bei Patientinnen und Patienten mit laBCC als auch bei Patientinnen und Patienten mit mBCC auch nicht patientenrelevante Operationalisierungen in die ORR ein.

Insgesamt ist davon auszugehen, dass gemäß Endpunktdefinition für beide Patientengruppen zu einem großen Anteil das radiologische Ansprechen in dem Endpunkt ORR berücksichtigt wurde. Gemäß Angaben im Studienbericht war zum Datenschnitt vom 17.02.2020 für alle Patientinnen und Patienten mit laBCC (N = 84) das Komposit-Ansprechen die Bewertungsgrundlage. Für 28 Patientinnen und Patienten mit mBCC, für die zum 1. Datenschnitt Ergebnisse vorlagen, war dies bei 50 % (N = 14) der Fall, für 46 % (N = 13) erfolgte eine Beurteilung einzig anhand radiologischer Bildgebung. Abweichend dazu gibt der pU in Modul 4 C an, dass die ORR bei allen Patientinnen und Patienten (N = 112) auf den Kriterien des Komposit-Ansprechens beruht.

#### ***Darstellung der Ergebnisse zum Ansprechen ist nicht adäquat***

Der pU legt in Modul 4 C seines Dossiers ausschließlich Auswertungen des Komposit-Ansprechens zur ORR vor. Ergebnisse der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts, insbesondere des klinischen Ansprechens, fehlen vollständig. Die vom pU

vorgelegten Analysen sind daher nicht geeignet, die ORR als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Der G-BA hat in seinen Beschlüssen zu Vismodegib dargelegt, dass ohne Kenntnis der Einzelkomponenten des Endpunkts ORR und Angaben zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und im Verlauf der Studie, die Größenordnung und Relevanz des Tumoransprechens nicht eindeutig ableitbar sind [11,14]. Auch der pU gibt in Modul 4 C an, dass gemäß G-BA für die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR die Darstellung der Ergebnisse zu allen Einzelkomponenten Voraussetzung sei. Dennoch stellt er keine entsprechenden Analysen dar. Auswertungen zum klinischen Ansprechen in Abhängigkeit von der Zielläsionsgröße, wie sie im Verfahren zu Vismodegib herangezogen wurden, liegen in Modul 4 C nicht vor. Zudem fehlen Angaben zu Veränderungen von Ulzerationen im Studienverlauf.

Zur Lokalisation der Läsionen macht der pU in Modul 4 C zwar Angaben zur prozentualen Verteilung der Läsionen auf verschiedene Hautareale auf Populationsebene zu Studienbeginn. Diese Angaben lassen allerdings keine patientenindividuelle Beurteilung der Relevanz des Ansprechens, z. B. auch unter Berücksichtigung der Lokalisation des Tumors und der Ulzerationen, zu.

Insgesamt liegen somit zum Ausmaß der Läsionen, zum Ulzerationsgrad einzelner Läsionen zu Therapiebeginn und deren Entwicklung im Therapieverlauf, sowie zur Anzahl und Lokalisation der Läsionen in den Unterlagen des pU keine oder keine adäquat aufbereiteten Auswertungen vor. Entsprechende Analysen hätte der pU jedoch anhand der in Modul 5 vorliegenden Fotodokumentationen von Patientinnen und Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten durchführen können.

Das Vorgehen des pU zur Ergebnisdarstellung ist nicht nachvollziehbar, da entsprechende Auswertungen bereits in den Nutzenbewertungen von Vismodegib gefordert und im Addendum zur 2. Bewertung von Vismodegib dargestellt wurden [15-17]. Auch in einem aktuelleren Verfahren im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms (Sonidegib) wurde die erforderliche Ergebnisdarstellung zum Ansprechen thematisiert [18,19]. Der pU stellt in seinem Dossier zu Cemiplimab jedoch lediglich aggregierte Daten zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit ORR dar.

#### ***Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Ansprechen auf das vorliegende Anwendungsgebiet***

Der pU gibt unter Berücksichtigung des Verfahrens zu Vismodegib an, dass jedes Ansprechen als patientenrelevante Verbesserung betrachtet werden muss, da es in der Regel unter BSC zu keiner Spontanremission kommt. Nach seiner Ansicht ist dies auch auf das weiter fortgeschrittene Krankheitsbild laBCC und mBCC übertragbar. Der pU legt jedoch keine Argumente vor, die diese Übertragbarkeit stützen.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zu BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup>	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.                      c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor;                      laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse zur ORR aus der 1-armigen Studie R2810-ONC-1620 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **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 C, Abschnitt 3.2)**

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

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

Die Erkrankung Basalzellkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [8] wird Cemiplimab angewendet für die Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HhI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HhI haben.

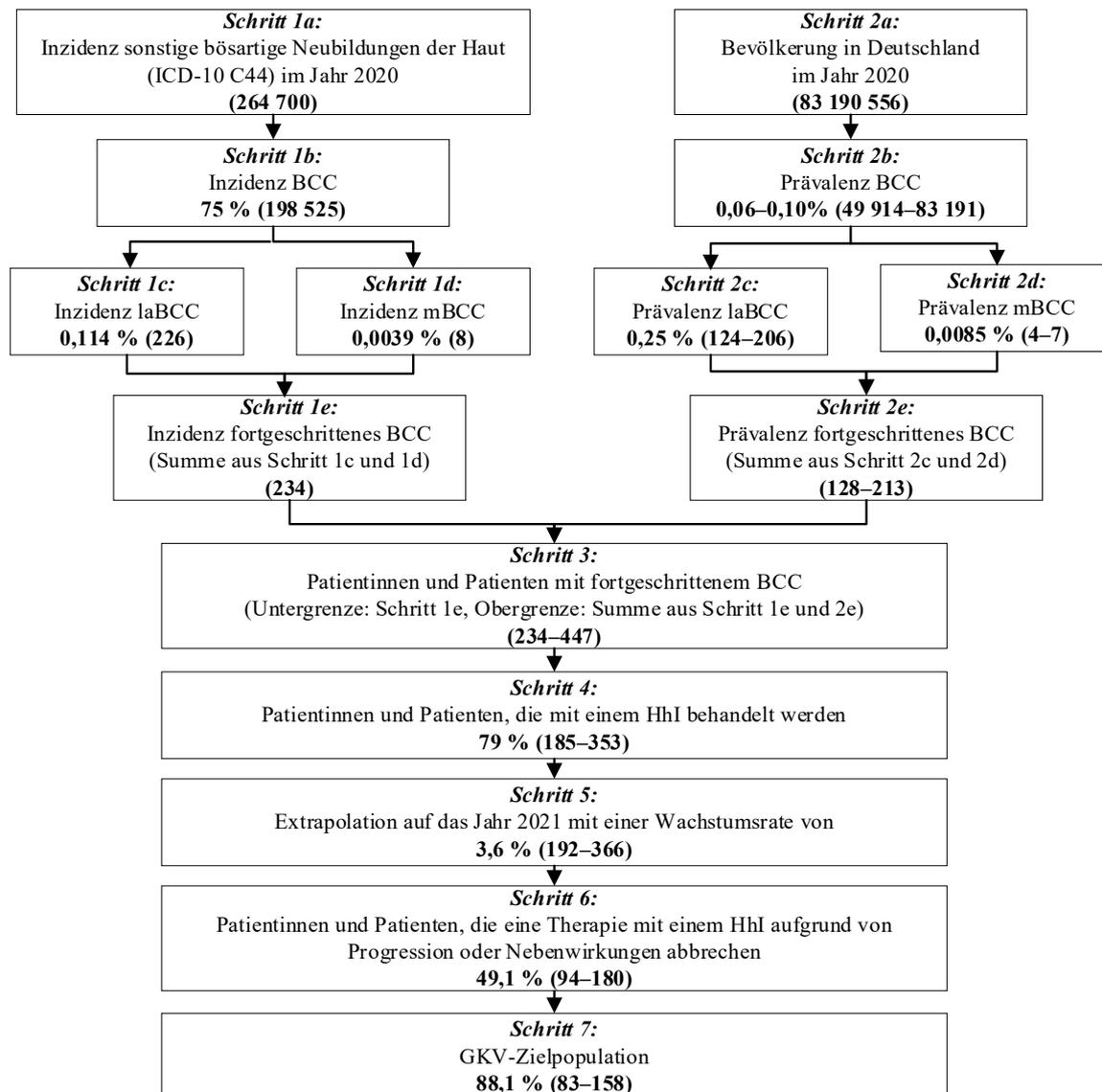
Der G-BA spezifiziert weiterhin, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.

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

Der pU stellt dar, dass für Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC bisher nach einer Therapie mit einem HhI alle lokalen Therapiemaßnahmen und aktiven evidenzbasierten medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Mit Cemiplimab stehe eine neue Behandlungsoption zur Verfügung, die eine weiterführende systemische Therapie nach einer Behandlung mit einem HhI ermögliche.

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

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Dabei legt er bei der Abschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Untergrenze die Inzidenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms und in der Obergrenze die Summe aus Inzidenz und Prävalenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zugrunde. Dieses Vorgehen wird im Folgenden detaillierter beschrieben und ist in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.



Angabe der absoluten Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.  
BCC: Basalzellkarzinom; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

### **Schritte 1a und 1b: Inzidenz des Basalzellkarzinoms**

Der pU geht von der durch das Robert Koch-Institut (RKI) prognostizierten Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses für das Jahr 2020 aus (264 700 Patientinnen und Patienten [20]). Dies entspricht der Diagnosekategorie C44 nach der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Weiterhin nimmt er an, dass rund 75 % der Patientinnen und Patienten mit einer ICD-10-Diagnose C44 ein Basalzellkarzinom aufweisen [20]. Dies entspricht 198 525 Betroffenen.

### ***Schritt 1c: Inzidenz des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC)***

Den Anteil der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit laBCC an der Patientengruppe mit neu diagnostiziertem Basalzellkarzinom bestimmt der pU aus einer retrospektiven Schweizer Beobachtungsstudie von Dreier et al. aus dem Jahr 2014 [21]. Die Publikation beschreibt eine dermatopathologische Datenbank, die 9652 Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom enthält. Die Autorinnen und Autoren schlossen davon 2938 Patientinnen und Patienten in ihre Analyse ein. Diese wurden im Universitätskrankenhaus Zürich behandelt und ihre elektronische Patientenakte stand für Auswertungen zur Verfügung. Insgesamt wurden in der Analyse 11 Patientinnen und Patienten identifiziert, die an einer klinischen Studie mit einem HhI teilnahmen. Der pU leitet daraus einen Anteil von 0,114 % (11 / 9652) Patientinnen und Patienten mit laBCC ab. Er berechnet so eine Anzahl von 226 neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit laBCC, für die eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht infrage kommt.

### ***Schritt 1d: Inzidenz des metastasierten Basalzellkarzinoms (mBCC)***

Der pU legt eine Publikation von Nguyen-Nielsen et al. (2015) [22] zugrunde, in der von 126 627 Basalzellkarzinom-Patienten aus Dänemark über einen 14-jährigen Erhebungsverlauf 5 Patientinnen und Patienten mit einem mBCC identifiziert wurden. Dies entspricht einem Anteil von 0,0039 %. Bezogen auf alle Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom berechnet der pU 8 Patientinnen und Patienten mit mBCC.

### ***Schritt 1e: Inzidenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms***

Der pU addiert die Anzahl der inzidenten Patientinnen und Patienten mit laBCC (Schritt 1c) und mBCC (Schritt 1d) und berechnet somit 234 Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom.

### ***Schritt 2a und 2b: Prävalenz des Basalzellkarzinoms***

Die Angaben zur Prävalenzrate entnimmt der pU einem Abstract zu einer retrospektiven Kohortenstudie aus Italien von Degli Esposti et al. (2015, [23]). In dieser Studie wurden stationär behandelte Basalzellkarzinom-Fälle im Zeitraum der Jahre 2009 und 2013 in 3 italienischen Gesundheitseinrichtungen analysiert und eine Spanne der 1-Jahres-Prävalenz des Basalzellkarzinoms von 0,06 % bis 0,1 % angegeben. Anhand der Größe der Bevölkerung in Deutschland im Jahr 2020 (83 190 556 nach Angabe des pU) ermittelt der pU eine Spanne der Prävalenz des Basalzellkarzinoms von 49 914 bis 83 191 Patientinnen und Patienten.

### ***Schritt 2c: Prävalenz des laBCC***

Für die Angaben zum Anteil der prävalenten Patientinnen und Patienten mit laBCC zieht der pU das Abstract einer Studie von Lear et al. aus dem Jahr 2016 heran [24], das die Ergebnisse einer Sekundärdatenanalyse aus Großbritannien aufführt. Untersucht wurden Daten zu Patientinnen und Patienten mit laBCC aus dem ambulanten und stationären Sektor. Aufgrund der Abwesenheit einheitlicher Diagnosecodes für laBCC wurde für die Selektion von Betroffenen ein Algorithmus unter Mitwirkung klinischer Experten entwickelt. Ein laBCC, das

nicht durch eine Operation oder eine Radiotherapie behandelt werden kann, trat demnach bei 0,25 % der Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom auf. Der pU berechnet auf dieser Grundlage eine Prävalenz von 124 bis 206 Patientinnen und Patienten mit laBCC.

#### ***Schritt 2d: Prävalenz des mBCC***

Der pU schätzt die Angabe zur Prävalenz des mBCC, indem er das Verhältnis der Inzidenz des laBCC zur Inzidenz des mBCC berechnet und davon ausgeht, dass die Prävalenz des laBCC im selben Verhältnis zur Prävalenz des mBCC steht. Er berechnet somit einen Anteilswert von 0,0085 % prävalenter Patientinnen und Patienten mit mBCC an denen mit Basalzellkarzinom (entspricht 4 bis 7 Patientinnen und Patienten).

#### ***Schritt 2e: Prävalenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms***

Der pU addiert die Anzahl der prävalenten Patientinnen und Patienten mit laBCC (Schritt 2c) und mBCC (Schritt 2d) und berechnet somit 128 bis 213 prävalente Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen Basalzellkarzinom.

#### ***Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom***

Der pU legt für die weiteren Schritte für die Untergrenze die Inzidenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (234 Patientinnen und Patienten, vergleiche Schritt 1e) und für die Obergrenze die Summe aus der Inzidenz und der Prävalenz des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (447 Patientinnen und Patienten, vergleiche Schritt 1e und 2e) zugrunde.

#### ***Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die mit einem HhI behandelt werden***

Angaben zum Anteil derjenigen, die mit einem HhI behandelt werden, entnimmt der pU einer Posterpublikation von Basset-Sequin et al. (2021, [25]). In dieser Studie wurde ein Delphi Panel mit in der Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms erfahrenen Dermatologen und Onkologen aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien befragt und das Consensus Statement erzielt, dass 79 % aller Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die eine kurative Operation oder Radiotherapie nicht infrage kommt, mit einem HhI behandelt werden. Hieraus ergibt sich für das Jahr 2020 eine Spanne von 185 bis 353 Patientinnen und Patienten.

#### ***Schritt 5: Extrapolation auf das Jahr 2021***

Der pU extrapoliert diese Patientenzahlen auf das Jahr 2021. Hierzu zieht er die vom RKI berichtete Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses (ICD-10 C44) für das Jahr 2016 (229 750 Patientinnen und Patienten) sowie die vom RKI prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 (264 700 Patientinnen und Patienten) heran [20]] und berechnet eine jährliche Wachstumsrate von 3,6 %. Für das Jahr 2021 ergeben sich hierdurch 192 bis 366 Patientinnen und Patienten in diesem Berechnungsschritt.

### ***Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit einem HhI aufgrund von Progression oder Nebenwirkungen abbrechen***

Angaben zum Anteil dieser Patientinnen und Patienten gewinnt der pU aus der Langzeitauswertung der Zulassungsstudie des HhI Vismodegib zum Datenschnitt 39 Monate nach Abschluss der Rekrutierung. Diese zeigte, dass 49,1 % der 96 ausgewerteten Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom die Therapie mit Vismodegib wegen Nebenwirkungen (21,2 %) oder Krankheitsprogression (27,9 %) abgebrochen haben [26]. Hieraus ergeben sich für diesen Schritt 94 bis 180 Patientinnen und Patienten.

### ***Schritt 7: GKV-Zielpopulation***

Unter der Annahme eines GKV-Anteils von 88,1 % [27,28] berechnet der pU schließlich 83 bis 158 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

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

Der vom pU gewählte Berechnungsansatz (Inzidenz in der Untergrenze; Inzidenz + Prävalenz in der Obergrenze) ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings bestehen wesentliche Unsicherheiten in einzelnen Berechnungsschritten, wodurch die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher ist. Dies wird im Folgenden näher beschrieben werden:

### ***Zu Schritt 1c: Inzidenz des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms (laBCC)***

Für die neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit laBCC setzt der pU auf Grundlage der Studie von Dreier et al. [21] einen Anteil an, der sich auf eine Patientengruppe mit Basalzellkarzinom bezieht, die im Rahmen einer Studie mit einem HhI behandelt wurden (11 Patientinnen und Patienten). Das Anwendungsgebiet der HhI umfasst allerdings nicht nur Patientinnen und Patienten mit laBCC, sondern auch mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom [29]. Ob sich hieraus eine Überschätzung des vom pU abgeleiteten Anteilswerts ergibt, kann auf Grundlage der zugrunde gelegten Publikation [21] nicht beurteilt werden.

Darüber hinaus ergeben sich durch die Verwendung des Anteilswertes von 0,114 % weitere Unsicherheiten, die in diesem Schritt zu einer Unterschätzung führen können: Zum einen ist unklar, welche Einschlusskriterien für die o.g. 11 Patientinnen und Patienten für eine Studienteilnahme zugrunde gelegt und ob dadurch Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden, die grundsätzlich ebenfalls für eine Behandlung mit einem HhI infrage kommen. Zum anderen bezieht der pU die Patientinnen und Patienten mit Behandlung mit einem HhI auf alle identifizierten Patientinnen und Patienten der dermatopathologischen Datenbank (9652). Durch die Verwendung der eingeschlossenen Patientenpopulation (2938) als Grundgesamtheit kann sich mit 0,374 % ein entsprechend höherer Anteilswert ergeben.

Insgesamt ist der vom pU angesetzte Anteilswert für die Inzidenz des laBCC als unsicher anzusehen.

### ***Zu Schritt 1d: Inzidenz des metastasierten Basalzellkarzinoms (mBCC)***

Bei dem vom pU in diesem Schritt für die Inzidenz des metastasierten Basalzellkarzinoms zugrunde gelegte Anteilswert von 0,0039 % aus der Studie von Nguyen-Nielsen et al. (2015, [22]) handelt es sich nicht um eine 1-Jahres-Inzidenz, sondern um eine kumulative Inzidenz über einen 14-jährigen Erhebungszeitraum. Bei der Übertragung dieses Anteilswertes auf die 1-Jahres-Inzidenz des Basalzellkarzinoms entsteht Unschärfe.

### ***Zu Schritt 2a bis 2c: Prävalenz des Basalzellkarzinoms und des laBCC***

Die Prävalenz des Basalzellkarzinoms und der darauf übertragene Anteil der Patientinnen und Patienten mit laBCC ist nicht abschließend bewertbar, da die zugrunde liegenden Publikationen von Degli Esposti et al. (2015 [23]) und Lear et al. (2016 [24]) ausschließlich in Form von Abstracts vorliegen.

In der Publikation von Degli Esposti et al. [23] liegen keine Informationen vor, wie in der Erhebung mit Patientinnen und Patienten umgegangen wurde, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes kurativ behandelt werden konnten oder verstorben sind. Darüber hinaus wurden, wie auch der pU darstellt, ausschließlich stationär behandelte Patientinnen und Patienten mit Basalzellkarzinom eingeschlossen. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Daten zu italienischen Patientinnen und Patienten auf Deutschland eingeschränkt, da unter anderem der Hauttyp einen Risikofaktor für die Entstehung des Basalzellkarzinoms darstellt und sich Patientinnen und Patienten aus Italien hinsichtlich ihres Hauttyps von der deutschen Bevölkerung unterscheiden können.

In der Studie von Lear et al. [24], aus der der Anteil der Patientinnen und Patienten mit laBCC gewonnen wurde, fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zum Identifikationsalgorithmus der Patientinnen und Patienten mit laBCC, der unter Mitwirkung klinischer Experten entwickelt wurde.

### ***Zu Schritt 2d: Prävalenz des mBCC***

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung des Anteils prävalenter Patientinnen und Patienten mit mBCC ist mit Unsicherheit behaftet, da zum einen der in die Schätzung eingeflossene Anteilswert aus der Studie von Nguyen-Nielsen et al. [22] als unsicher anzusehen ist (Vergleiche Bewertung zu Schritt 1d) und zum anderen das Verhältnis zwischen laBCC und mBCC bei prävalenten von dem entsprechenden Verhältnis bei inzidenten Patientinnen und Patienten abweichen kann.

### ***Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die mit einem HhI behandelt werden***

Bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die mit einem HhI behandelt werden, besteht Unsicherheit, da der Anteilswert einer Posterpublikation zu einem Delphi-Panel von Basset-Sequin et al. [25] entnommen wurde, bei der das methodische Vorgehen nicht in allen Aspekten nachvollziehbar ist.

### ***Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine Therapie mit einem HhI aufgrund von Progression oder Nebenwirkungen abbrechen***

In die Zulassungsstudie des HhI Vismodegib [26] waren mit rund 34 % verhältnismäßig viele Patientinnen und Patienten mit mBCC eingeschlossen. Insbesondere im Hinblick auf den Anteilswert eines Therapieabbruchs aufgrund einer Krankheitsprogression (27,9 %) ist unklar, in wieweit dieser bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom in der realen Versorgungssituation abweicht.

Weiterhin ist unklar, ob sich bei Einbezug des HhI Sonidegib ein abweichender Anteilswert ergeben würde.

### ***Zu Schritt 7: GKV-Zielpopulation***

#### *Aufteilung der GKV-Zielpopulation*

Der pU weist die GKV-Zielpopulation nicht getrennt für Patientinnen und Patienten mit laBCC und mBCC aus.

Eine Aufteilung auf Basis der Angaben des pU kann näherungsweise auf Grundlage des Anteils der inzidenten und prävalenten Patientinnen und Patienten mit mBCC an denen mit jeweils fortgeschrittenem Basalzellkarzinom vorgenommen werden: Der Anteil der Betroffenen mit mBCC beträgt rund 3,3 % der inzidenten (8 von 234) und prävalenten (Untergrenze: 4 von 128; Obergrenze: 7 von 213) Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Bei Anwendung dieses Anteilswertes auf die GKV-Zielpopulation ergeben sich

- 3 bis 5 Patientinnen und Patienten mit mBCC und
- 80 bis 153 Patientinnen und Patienten mit laBCC.

#### *Einordnung in bisherige Verfahren*

Cemiplimab ist indiziert für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HhI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeiten gegen einen HhI haben. Somit ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht direkt mit vorangegangenen Verfahren zu HhI (Vismodegib, Sonidegib) vergleichbar.

Wie der pU nachvollziehbar darstellt, liegt allerdings die von ihm vor Abzug des GKV-Anteils berechnete Obergrenze der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (447 Patientinnen und Patienten, vergleiche Schritt 3) in vergleichbarer Größenordnung wie die beschlossenen Patientenzahlen des aktuellsten vorangegangenen Verfahrens von Sonidegib: Hier wurden in der Obergrenze für das Jahr 2018 350 Patientinnen und Patienten bei einem GKV-Anteil von 86,07 % angenommen [30]. Ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils und bei Annahme einer jährlichen Steigerungsrate von 3,6 % (vergleiche Schritt 4) würde dies im Jahr 2020 in der Obergrenze 436 Patientinnen und Patienten entsprechen.

Wie ebenfalls vom pU dargestellt, liegt die Untergrenze der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (234 Patientinnen und Patienten, vergleiche Schritt 3)

allerdings deutlich höher als die entsprechende Patientenzahl aus dem Verfahren zu Sonidegib. Hier wurden in der Untergrenze 130 Patientinnen und Patienten beschlossen und bei analogem Berechnungsvorgehen (d. h. ohne Berücksichtigung des GKV-Anteils und mit Berücksichtigung einer jährlichen Steigerungsrate) würde dies 162 Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 entsprechen.

Die Untergrenze der Patientenzahlen in dem Verfahren von Sonidegib basiert auf einer Inzidenzrate für das Basalzellkarzinom, die der Übersichtsarbeit von Berking et al. aus dem Jahr 2014 [31,32] entnommen wurde und sich auf eine Auswertung des saarländischen Krebsregisters der Jahre 1995 bis 1999 bezieht, ohne eine Hochrechnung auf das damals aktuelle Jahr 2018 vorzunehmen. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die Untergrenze der Inzidenz des Basalzellkarzinoms unter Verwendung aktuellerer Angaben höher liegen kann.

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

Anhand der bereits unter Schritt 4 dargestellten jährlichen Wachstumsrate von 3,6 % schätzt der pU die weitere Entwicklung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom bis zum Jahr 2026. Hierzu zieht er die vom RKI berichtete Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses (ICD-10 C44) für das Jahr 2016 (229 750 Patientinnen und Patienten) sowie die vom RKI prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 (264 700 Patientinnen und Patienten) heran [20].

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

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

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

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

Der G-BA hat für die Patientinnen und Patienten des Anwendungsgebiets Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgegeben.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für BSC auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für Cemiplimab geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [8] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Cemiplimab wird alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Der pU geht bei seinen Berechnungen entsprechend von 17 Behandlungszyklen pro Jahr aus. Bei Berücksichtigung von angebrochenen Zyklen ergeben sich 17,3 Zyklen pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind bei Annahme von 17 Zyklen plausibel. Bei Rundung der jährlichen Behandlungszyklen auf 1 Nachkommastelle ergibt sich ein entsprechend höherer Verbrauch.

### **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 01.06.2021 wieder.

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

Der pU berücksichtigt pro Infusion korrekt die Kosten nach der Hilfstaxe in Höhe von 71 € sowie nach dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM-Ziffer 02100) in Höhe von 7,45 €.

Aus der Fachinformation von Cemiplimab lassen sich weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ableiten (u. a. eine Überwachung der Schilddrüsenfunktion oder die Kontrolle der Leberwerte), die der pU nicht darstellt.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cemiplimab Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 74 273,51 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe und sind bei Annahme von 17 Behandlungszyklen pro Jahr plausibel. Bei Berücksichtigung von angebrochenen Zyklen ergeben sich entsprechend höhere Jahrestherapiekosten.

Die Kosten für BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU beschreibt, dass neben Cemiplimab gegenwärtig keine weitere systemische Therapie für die Zweitlinienbehandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinom zugelassen ist. Zu

erwartende konkrete Versorgungsanteile beziffert der pU nicht, da seiner Aussage nach eine Berechnung der zu erwartenden Versorgungsanteile unter Berücksichtigung von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen sowie Patienten- und Arztpräferenzen mangels Daten aktuell nicht möglich sei. Der pU stellt dar, dass die Anwendung von Cemiplimab ambulant durchgeführt werden könne, nimmt aber mangels geeigneter Daten keine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Bereich vor.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cemiplimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC, oder metastatic basal cell carcinoma, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.

### 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup>	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.                      c. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor;                      laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom</p>		

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	Kommentar
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>a</sup> .	83 bis 158 <sup>b</sup>	Der vom pU gewählte Berechnungsansatz (Inzidenz in der Untergrenze; Inzidenz + Prävalenz in der Obergrenze) ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings bestehen wesentliche Unsicherheiten in einzelnen Berechnungsschritten, wodurch die vom pU geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher ist. Der pU stellt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht getrennt für das laBCC und mBCC dar. Deshalb wurde eine Aufteilung der Zielpopulation auf Grundlage der Angaben in Modul 3C des Dossiers vorgenommen.
	Davon Patientinnen und Patienten mit laBCC	80 bis 153 <sup>c</sup>	
	Patientinnen und Patienten mit mBCC	3 bis 5 <sup>c</sup>	
<p>a. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>c. Eigene Berechnung auf Grundlage der Angaben in Modul 3C des Dossiers.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

Tabelle 8: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup> .	72 939,86	126,65	1207,00	74 273,51	Die Angaben des pU sind plausibel bei Annahme von 17 Behandlungszyklen pro Jahr <sup>c</sup> . Bei Berücksichtigung von angebrochenen Zyklen ergeben sich entsprechend höhere Jahrestherapiekosten.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
BSC <sup>d</sup>	erwachsene Patientinnen und Patienten mit laBCC oder mBCC, die zuvor mit einem HhI behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen <sup>b</sup> .	Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich				Die Aussage des pU ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU  b. Der G-BA geht davon aus, dass vom Anwendungsgebiet nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.  c. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass Kosten für BSC auch bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels anfallen.  d. Als Best supportive Care wird gemäß G-BA die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### **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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® mit Stand Juni 2021 übernommen.*

##### ***Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen***

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

##### ***Dosierung, Art und Dauer der Anwendung***

###### ***Dosierung***

###### *Empfohlene Dosis*

*Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), 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 1-15 zu finden.*

*Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-15 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).*

Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>			
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 $\leq 10$ 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 $\leq 10$ 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 $\leq 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ und $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad $\geq 3$ mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ 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
		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	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis 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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	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 Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ 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
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend 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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	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 $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen  (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, immunthrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Keratitis, Stomatitis, Thyroiditis)	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		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	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>- Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3</li> <li>- Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>- Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich</li> </ul>	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<b>Infusionsbedingte Reaktionen<sup>a</sup></b>			
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> ). a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.			

### **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 (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.*

#### *Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

### **Art der Anwendung**

*LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird 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 infundiert.*

*Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

*Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Rückverfolgbarkeit**

*Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.*

#### **Immunvermittelte Nebenwirkungen**

*Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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.*

*Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-I-/PD-LI-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.*

*Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. 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 zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Immunvermittelte Endokrinopathien*

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

#### *Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose/Thyroiditis)*

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf eine Hyperthyreose folgen. 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Hypophysitis*

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Nebenniereninsuffizienz*

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Diabetes mellitus Typ 1*

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut*

*Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

*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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

*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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### *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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### **Andere immunvermittelte Nebenwirkungen**

*Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis und Myositis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).*

*Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

*Nach Markteinführung wurden bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten zu berücksichtigen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.*

### **Infusionsbedingte Reaktionen**

*Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

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

*Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.*

*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 (PK) 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### **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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

*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 Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

### **Überdosierung**

*Im Fall einer Überdosierung sollten 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 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

### **Dauer der Haltbarkeit**

*Ungeöffnete Durchstechflasche*

*3 Jahre.*

*Nach dem Öffnen*

*Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).*

*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 der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder*
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. 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 6.3 der Fachinformation.*

### **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 wird 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 infundiert.*
- *Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

*LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“*

## 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]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(6): 848-857. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1).
4. Regeneron Pharmaceuticals. PD-1 in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or Were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy [online]. 2021 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132636>.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1, in patients with advanced basal cell carcinoma WHO experienced progression of disease on hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor therapy [online]. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003122-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003122-16).
6. Regeneron Pharmaceuticals. A phase 2 study of REGN2810, a fully human monoclonal antibody to programmed death-1 in patients with advanced basal cell carcinoma who experienced progression of disease on hedgehog pathway inhibitor therapy, or were intolerant of prior hedgehog pathway inhibitor therapy; study R2810-ONC-1620; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
7. European Medicines Agency. Libtayo; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
8. Sanofi Genzyme. Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Vismodegib: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-75/2014-01-13\\_Wortprotokoll\\_end\\_Vismodegib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-75/2014-01-13_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Vismodegib: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-219/2016-06-20\\_Wortprotokoll\\_end\\_Vismodegib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-219/2016-06-20_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib [online]. 2016 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_D-213\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf).
12. World Health Organization. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment [online]. 1979. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO\\_OFFSET\\_48.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1).
13. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib [online]. 2014 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_2013-08-15-D-069\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a13-27\\_vismodegib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a13-27_vismodegib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a16-09\\_vismodegib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a16-09_vismodegib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vismodegib (Basalzellkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-09 [online]. 2016 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a16-40\\_vismodegib\\_addendum-zum-auftrag-a16-09.pdf](https://www.iqwig.de/download/a16-40_vismodegib_addendum-zum-auftrag-a16-09.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonidegib (Basalzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 22.09.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a18-10\\_sonidegib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a18-10_sonidegib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Sonidegib: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2018 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-348/2018\\_06\\_25\\_Wortprotokoll\\_Sonidegib\\_D-338.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-348/2018_06_25_Wortprotokoll_Sonidegib_D-338.pdf).
20. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile).
21. Dreier J, Cheng PF, Bogdan Alleman I et al. Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis. *The British journal of dermatology* 2014; 171(5): 1066-1072. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.13217>.
22. Nguyen-Nielsen M, Wang L, Pedersen L et al. The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010. *Eur J Dermatol* 2015; 25(5): 463-468. <https://dx.doi.org/10.1684/ejd.2015.2546>.
23. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Buda S et al. Disease Prevalence and Healthcare Resources Consumption in Patients with Basal Cell Carcinoma in Italian Lhus. *Value Health* 2015; 18(7): A484. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.1321>.
24. Lear J, Jakubanis R, Silvey M et al. Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK. *J Clin Oncol* 2016; 34(15\_suppl): e18247-e18247. [https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.e18247](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e18247).
25. Basset-Seguín N, Martín-Algarra S, Rabanel S et al. P-023 Using a Modified Delphi Panel to Understand Epidemiology and Treatment Patterns in Europe for Advanced Basal Cell Carcinoma Patients in the Post-Hedgehog Pathway Inhibitor Setting [online]. 2021. URL: <https://www.abstractserver.com/wcm2021/ebook/#382>.
26. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 332. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung [online]. 2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf).
28. Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Bevölkerung - Deutschland 2016 [online]. 2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=0&levelid=1612468731097#abreadcrumb>.
29. Roche Pharma. Fachinformation Erivedge [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sonidegib: Vom 2. August 2018 [online]. 2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3432/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Sonidegib\\_D-338\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3432/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_BAnz.pdf).

31. Berking C, Hauschild A, Kölbl O et al. Basal cell carcinoma-treatments for the commonest skin cancer. Dtsch Arztebl Int 2014; 111(22): 389-395.  
<https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0389>.

32. Stang A, Stegmaier C, Jöckel K-H. Nonmelanoma skin cancer in teh Federal State of Saarland, Germany, 1995-1999. Br J Cancer 2003; 89: 1205-1208.

**Anhang A Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen 1-armigen Studie R2810-ONC-1620**

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – 1-armige Studie mit Cemiplimab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
R2810-ONC-1620	offen, 1-armig	vorbehandelte Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit invasivem laBCC oder mBCC <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 1 messbare<sup>b</sup> Läsion</li> <li>▪ Progression nach Therapie mit HhI oder Intoleranz gegenüber HhI</li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul> zusätzlich für Patientinnen und Patienten mit laBCC: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inoperabler Tumor</li> <li>▪ Nichteignung für Strahlentherapie</li> </ul>	zum Datenschnitt vom 17.02.2020: Cemiplimab (N = 132) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laBCC (n = 84)</li> <li>▪ mBCC (n = 48)</li> </ul> zum Datenschnitt vom 30.06.2020: Cemiplimab (N = 138) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laBCC (n = 84)</li> <li>▪ mBCC (n = 54)</li> </ul>	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis maximal 93 Wochen oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum kompletten Ansprechen <sup>c</sup>  Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende	49 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Kanada, Österreich, Schweiz, Spanien, USA  07/2017–laufend  Datenschnitte: 17.02.2020 <sup>d</sup> , 30.06.2020 <sup>e</sup>	primär: ORR <sup>f</sup> gemäß zentralem Reviewkomitee sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 C.</p> <p>b. ≥ 10 mm im längsten und vertikalen Durchmesser für laBCC bzw. ≥ 10 mm im maximalen Durchmesser für mBCC</p> <p>c. Ende der Behandlung frühestens nach 48 Wochen bei komplettem Ansprechen</p> <p>d. primäre Wirksamkeitsanalyse (laBCC), Zwischenanalyse (mBCC: Wirksamkeit, Sicherheit; laBCC: Sicherheit)</p> <p>e. zusätzliche Wirksamkeitsanalyse für laBCC (Bestätigung des Ansprechens von 2 Patientinnen und Patienten mit laBCC und bestem Gesamtansprechen, die zum vorherigen Datenschnitt kein bestätigtes Ansprechen gezeigt haben, durch das zentrale Reviewkomitee); Wirksamkeitsanalyse (mBCC) anhand Prüfarztbewertung; zusätzliche Sicherheitsanalyse (laBCC bzw. mBCC)</p> <p>f. separat für laBCC bzw. mBCC</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom; n: vom pU zusätzlich ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; ORR: objektive Ansprechrage; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – 1-armige Studie mit Cemiplimab

Studie	Intervention
R2810-ONC-1620	<p>Cemiplimab 350 mg i. v. alle 3 Wochen<sup>a</sup></p> <p><b>Therapieunterbrechungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verschieben der Dosis um maximal 84 Tage aufgrund von UEs CTCAE-Grad 3–4<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Erlaubte Dosisanpassungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Auftreten von UEs CTCAE-Grad 2–4<sup>b</sup>: Reduktion der Dosis auf 120 mg alle 3 Wochen</li> <li>▪ 2. Auftreten von UEs CTCAE-Grad 2–4<sup>b</sup>: Reduktion der Dosis auf 60 mg alle 3 Wochen</li> </ul> <p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HhI</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wirkstoffe, die den PD-1 / PD-L1-Signalweg blockieren</li> <li>▪ andere immunmodulierende Wirkstoffe<sup>c</sup> innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Dosis Cemiplimab</li> <li>▪ Kortikosteroide zur Immunsuppression (&gt; 10 mg Prednison täglich oder Äquivalent) innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Dosis Cemiplimab</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ jede Krebstherapie<sup>d</sup> außer Strahlentherapie sowie sonstige Studientherapie oder Standardtherapie innerhalb von 30 Tagen vor der 1. Dosis Cemiplimab oder innerhalb der Studienzeit</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kortikosteroide zur Behandlung immunbezogener UEs und zur Ersatztherapie</li> </ul> <p>a. maximal 93 Wochen Behandlungsdauer; diese ergibt sich aus 5 Zyklen à 9 Wochen mit Infusionen an Tag 1, 22 und 43 und anschließend 4 Zyklen à 12 Wochen mit Infusionen an Tag 1, 22, 43 und 63</p> <p>b. laut Studienprotokoll sind dies Grad 3 Thrombozytopenie sowie Auftreten von hämatologischer bzw. nicht hämatologischer Toxizität je nach Schweregrad</p> <p>c. darunter auch therapeutische Impfstoffe, Zytokinbehandlungen oder Wirkstoffe, die das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4, CD137 oder CD134 adressieren</p> <p>d. Chemotherapie, gezielte systemische Therapie, Imiquimod, fotodynamische Therapie</p> <p>CD: Cluster of Differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HhI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; UE: unerwünschtes Ereignis</p>

## Anhang B Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Basal Cell Carcinoma AND (cemiplimab OR REGN2810 OR REGN-2810)

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
cemiplimab* OR REGN2810 OR REGN-2810 OR (REGN 2810)

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
cemiplimab OR REGN2810 OR REGN-2810 OR REGN 2810

## **Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schmidt-Wolf, Ingo	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 von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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