

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.12.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (cSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie.

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 ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung ^b	beobachtendes Abwarten
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst übereinstimmend mit dem pU die Studie C-POST. Die Studie C-POST ist eine noch laufende, doppelblinde, multizentrische RCT zum Vergleich von Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (cSCC) mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor eine Operation sowie eine kurativ intendierte postoperative Strahlentherapie abgeschlossen hatten.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die gemäß Einschlusskriterien mindestens 1 der folgenden Kriterien für ein Hochrisiko-cSCC erfüllten: Lymphknotenbefall (nodale Erkrankung), in-transit-Metastasen, T4-Läsion (Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor), perineurale Invasion oder Lokalrezidiv.

Des Weiteren musste bei Einschluss der Patientinnen und Patienten ein guter Allgemeinzustand bestehen, entsprechend eines Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Die Strahlentherapie musste mit einer Mindeststrahlendosis von 50 Gray (Gy), innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach der Operation und 2 bis 10 Wochen vor Randomisierung erfolgt sein. Der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Radiochemotherapie war ebenfalls zulässig.

Ausgeschlossen waren u. a. Patientinnen und Patienten, die bereits vorangegangene systemische Immuntherapien (z. B. mit PD-(L)1-Inhibitoren) gegen cSCC oder andere immunmodulierende Krebsbehandlungen erhalten haben, immunsupprimierende Kortikosteroide (Dosis von > 10 mg Prednison bzw. Prednisonäquivalenten) innerhalb 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation verabreicht bekamen oder in der Vergangenheit eine Organtransplantation erhielten.

In die Studie wurden insgesamt 415 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 dem Interventionsarm (N = 209) oder Vergleichsarm (N = 206) zugeteilt. Die Randomisierung in der Studie C-POST erfolgte stratifiziert nach anatomischer Region des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals-Bereich vs. Nicht-Kopf-Hals-Bereich), geografischer Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt), Hochrisiko-Kategorie (nodal vs. nicht nodal), ECOG-PS (0 vs. 1) sowie chronische lymphatische Leukämie (CLL)-Anamnese (vorhanden vs. abwesend).

Die C-POST Studie setzt sich zusammen aus 2 Phasen: Phase 1 der Studie bezieht sich auf den doppelt-verblindeten, direkten Vergleich von Cemiplimab vs. Placebo. Phase 2 der Studie ist unverblindet und optional. In Phase 2 können Patientinnen und Patienten aus Phase 1 mit bestätigtem Rezidiv eine Behandlung mit Cemiplimab über 96 Wochen erhalten, unabhängig davon, welchem Arm sie in Phase 1 zugeteilt waren. Patientinnen und Patienten, die in Phase 1 dem Interventionsarm zugeteilt waren, konnten in Phase 2 nur dann wieder Cemiplimab erhalten, wenn das Rezidiv frühestens 3 Monate nach der abgeschlossenen 48-wöchigen Behandlung aufgetreten war.

In Phase 1 der Studie wurde Cemiplimab entsprechend der Fachinformation verabreicht. Gemäß Originalprotokoll wurden 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen für 48 Wochen verabreicht. Mit dem Protokollamendment 2 vom 29.06.2021 wurde das Dosierungsschema angepasst und es erfolgte eine Gabe von 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen für 12 Wochen (4 Dosen der Studienmedikation), gefolgt von 700 mg Cemiplimab alle 6 Wochen für 36 weitere Wochen (6 Dosen). Beide Dosierungsschemata entsprechen der Fachinformation. Die Behandlung erfolgte bis zur Beendigung der geplanten 48-wöchigen Behandlung, bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligung. Im Vergleichsarm erfolgte eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos zum Zwecke der Verblindung. Eine Therapie von unerwünschten bzw. immunvermittelten unerwünschten Ereignissen einschließlich der Gabe systemischer Kortikosteroide war in beiden Armen erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie C-POST war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben sowie Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Unsicherheiten in der Studie C-POST

Risikoklassifizierung des hohen Rezidivrisikos

Gemäß Einschlusskriterien wurden die folgenden Risikofaktoren für ein hohes Rezidivrisiko bestimmt:

- nodale Erkrankung mit extrakapsulärer Ausbreitung und mindestens einem Lymphknoten > 20 mm im pathologischen Befund und / oder ≥ 3 positiven Lymphknoten im chirurgischen Pathologiebericht
- in-transit-Metastasen (ITM), definiert als Haut- oder subkutane Metastasen, die > 2 cm vom cSCC-Primärtumor entfernt sind, aber nicht über die regionale Lymphknotenstation hinausgehen
- T4-Tumor, einschließlich Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor
- perineurale Invasion, definiert als klinische und / oder radiologische Beteiligung der Nerven
- rezidivierendes cSCC, definiert als cSCC, das innerhalb des Bereichs des zuvor resezierten Tumors auftritt (mit weiteren Merkmalen wie bspw. einer schlecht differenzierten Histologie oder einer Erkrankung im $\geq$ N2b-Stadium)

Gemäß S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut gibt es im Allgemeinen keine einheitliche Klassifikation, um Patientinnen und Patienten als

solche mit Hochrisiko-cSCC einzustufen. Insgesamt lassen sich folgende wichtige Risikofaktoren festhalten, wobei unklar sei, wie die einzelnen Faktoren zu gewichten seien:

- Tumordurchmesser > 20 mm
- Infiltrationstiefe > Level 3
- Entdifferenzierung
- perineurale Invasion
- Lokalisation Ohr und Unterlippe
- Immunsuppression
- histologische Tumordicke > 6 mm
- Desmoplasie

Die vom pU gewählten Risikofaktoren weichen von denen in der S3-Leitlinie ab. Zu einigen Merkmalen, wie der Tumordicke liegen zudem weder im Dossier noch in den Studienunterlagen Angaben vor.

In der vorliegenden Fragestellung mussten alle Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Operation sowie adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie wird gemäß Leitlinien nicht standardmäßig, sondern nur beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs empfohlen. Die S3-Leitlinie empfiehlt eine adjuvante Strahlentherapie bei:

- R1- bzw. R2-Resektion und der fehlenden Möglichkeit einer Nachresektion
- ausgedehntem Lymphknotenbefall (> 1 befallenem Lymphknoten, einer Lymphknotenmetastase > 3 cm oder einem Kapseldurchbruch)
- intraparotidealem Lymphknotenbefall
- ausgedehnter Perineuralscheideninfiltration

Die Merkmale, die der pU zur Charakterisierung eines hohen Rezidivrisikos gewählt hat, bilden somit überwiegend die Faktoren ab, bei denen eine adjuvante Strahlentherapie gemäß Leitlinie empfohlen wird. Somit ist davon auszugehen, dass das Patientenkollektiv der Studie C-POST trotz der Abweichungen zu den in der Leitlinie aufgeführten Faktoren eines Hochrisiko-cSCC die Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung hinreichend abbildet.

Vorliegen einer R0-Resektion oder eines kompletten radiologischen Ansprechens

Gemäß seinen Hinweisen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der G-BA davon aus, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein komplettes radiologisches Ansprechen vorliegt. Gemäß Einschlusskriterium erfolgte bei den Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine makroskopische Operation eines pathologisch bestätigten cSCC. Es liegen im Dossier keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein komplettes radiologisches Ansprechen zu Baseline der Studie vorlag. Im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) finden sich Angaben einer Post-hoc-Analyse zur Art der erfolgten Resektion bei denjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgroße im Bereich von Stadium T3, T4, T4a und T4b. Von allen randomisierten Patientinnen und Patienten befanden sich im Interventionsarm 46,9 % und im Vergleichsarm 45,1 % in einem dieser Tumorstadien. Von diesen Patientinnen und Patienten hatten circa 46 % eine R0-Resektion im Interventionsarm vs. circa 49 % im Vergleichsarm. Bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten ist im Interventionsarm lediglich bei 21,5 % und im Vergleichsarm bei 22,3 % bekannt, dass sie eine R0-Resektion hatten. Eine R1-Resektion hatten circa 45 % im Interventionsarm vs. circa 41 % im Vergleichsarm bzw. ist bekannt, dass bezogen auf die Gesamtpopulation, 21,1 % im Interventions- und 18,4 % im Vergleichsarm eine R1-Resektion bei einer Tumorgroße $\geq$ T3 erhielten. Bei circa 9 % der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgroße $\geq$ T3 war das Ergebnis der Operation nicht zu evaluieren. Angaben zum radiologischen Ansprechen liegen auch im EPAR nicht vor.

Die vorliegende Fragestellung adressiert ein Patientenkollektiv, das sowohl eine Operation als auch eine adjuvante Strahlentherapie erhalten hat. Wie beschrieben, wird eine adjuvante Strahlentherapie nur bei der Konstellation bestimmter Risikofaktoren empfohlen. Eine R1-Resektion stellt dabei einen Faktor dar, bei dem eine adjuvante Strahlentherapie gemäß S3-Leitlinie empfohlen wird. Eine nicht erfolgte R0-Resektion bedeutet somit nicht, dass die Patientinnen und Patienten nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst sind.

Empfehlungen zur Kontrolle des Ansprechens nach einer erfolgten adjuvanten Strahlentherapie außerhalb der übergeordneten Nachsorgeempfehlungen finden sich in den Leitlinien nicht. Es ist somit davon auszugehen, dass sich der Erfolg einer adjuvanten Strahlentherapie in dem Ausbleiben eines zumindest frühen Rezidivs zeigt. Eine Beurteilung des radiologischen Ansprechens ist zudem aufgrund verschiedener Faktoren unmittelbar nach der erfolgten Strahlentherapie schwierig. So können Ödeme und entzündliche Prozesse die Bildgebung erschweren. In der S3-Leitlinie wird keine direkte Empfehlung zu einer Strahlendosis bei einer postoperativen Strahlentherapie aufgeführt. Es finden sich jedoch Literaturverweise auf postoperative Strahlentherapien mit einer Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy. In der Studie C-POST mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien eine Strahlendosis von

mindestens 50 Gy erhalten. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (76 % in beiden Behandlungsarmen) erhielt eine Strahlendosis von 60 bis 69 Gy.

Vor dem Hintergrund, dass eine adjuvante Strahlentherapie nur beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren, bspw. bei Patientinnen und Patienten mit einer R1-Resektion, durchgeführt wird und die Patientinnen und Patienten in der Studie mit einer adäquaten Strahlendosis behandelt wurden, wird davon ausgegangen, dass das Patientenkollektiv der Studie hinreichend der Fragestellung entspricht, auch wenn keine konkreten Angaben zur durchgeführten Operation und Strahlentherapie vor Eintritt in die Studie vorliegen.

Erlaubte Radiochemotherapie nach Operation

Gemäß Einschlusskriterien war eine begleitende Radiochemotherapie nach der Operation erlaubt. Eine adjuvante Radiochemotherapie ist nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten eine Radiochemotherapie erhalten haben, liegen nicht vor. Im Studienbericht gibt es jedoch Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten, die vor Studieneinschluss eine systemische Therapie für die Behandlung des cSCC erhielten. Die Anteile waren mit 3,3 % im Interventionsarm und 6,3 % im Vergleichsarm vergleichbar und insgesamt gering. Daher bleibt der Einsatz einer Radiochemotherapie in der Adjuvanz ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Umsetzung des beobachtenden Abwartens in der Studie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt. In der vom pU vorgelegten Studie C-POST wurden die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach erfolgter Operation und Strahlentherapie nicht mehr aktiv für ihr Hochrisiko-cSCC behandelt, sondern erhielten eine der Intervention entsprechende Verabreichung eines Placebos. Eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte und unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen war in beiden Behandlungsarmen vorgesehen.

Folgende Untersuchungen wurden zur Bewertung des Gesundheitszustandes bzw. der Erkennung von Rezidiven in der Studie C-POST durchgeführt:

- vollständige körperliche Untersuchung zum Screening, während der Studienbehandlung zu Beginn von Zyklus 2 bis 4 sowie zum Ende der Behandlungsphase. Eine limitierte körperliche Untersuchung fand zusätzlich in kürzeren Abständen statt. In der Nachsorge wird eine vollständige körperliche Untersuchung alle 4 Monate im 1. und 2. Jahr durchgeführt und ab dem 3. Jahr alle 6 Monate.
- Bildgebung (Computer- oder Magnetresonanztomografie; CT bzw. MRT) während des geplanten Behandlungszeitraums von 48 Wochen, beim Screening und am Ende jedes 12-wöchigen Zyklus sowie in den ersten 2 Jahren der geplanten Nachbeobachtung alle 4 Monate und im Anschluss alle 6 Monate bis zum Rezidiv, Tod oder Ende der Studie.

Zusätzliche frühere Bildgebung ist möglich nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes.

- histologische oder zytologische Bestätigung des Rezidivs durch eine Biopsie (ausgenommen eine Biopsie wird nach Ansicht der Prüffärztin oder des Prüfarztes als unzumutbares Sicherheitsrisiko angesehen, z. B. bei Hirnläsionen)

Die in der Studie C-POST durchgeführten Untersuchungen bilden die Leitlinienempfehlungen weitestgehend ab. Die AWMF gibt an, dass ca. 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose auftreten und empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko eine engmaschige 3-monatliche Nachsorge in den ersten 2 Jahren, eine 3- bis 6-monatliche Nachsorge für das 3. bis 5. Jahr und anschließend je nach Risikoprofil eine 3-monatliche bis jährliche Nachsorge mittels körperlicher Untersuchung, Lymphknoten-Sonographie sowie bildgebenden Verfahren (wie CT oder MRT) bei dem Verdacht auf ein Rezidiv.

Datenschnitte

Gemäß Studienprotokoll wurden neben der ursprünglich geplanten finalen Analyse bei ca. 165 DFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation 3 weitere Interimsanalysen mit der Anpassung des Studienprotokolls vom 29.06.2021 (Amendment 2) ergänzt: nach ca. 83 DFS-Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen), nach ca. 107 (65 %) sowie nach ca. 132 DFS-Ereignissen (80 %). Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse zu 50 % der DFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation dar. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts waren 89 DFS-Ereignisse eingetreten. Bei dem 2. Datenschnitt (aktuellster Datenschnitt vom 07.04.2025) handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (ca. 59 %). Das Datum des 2. Datenschnitts stimmt mit der Einreichung der Unterlagen zum Zulassungsverfahren bei der EMA am 07.04.2025 überein. Demnach ist davon auszugehen, dass dieser Datenschnitt nicht seitens der EMA angefordert wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse des 1. Datenschnitts herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie C-POST als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben über den EORTC QLQ-C30) sowie zum Gesundheitszustand (erhoben über die EQ-5D VAS) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs,

immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypothyreose (PT, UEs) wird das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt.

Keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung aufgrund zu kurzer Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer der Studie C-POST deckt den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung einer Therapie mit Cemiplimab nicht hinreichend ab. Dies führt dazu, dass in der jetzigen Situation auf Basis der Ergebnisse des 1. Datenschnitts keine geeigneten Daten vorliegen, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorzunehmen. Dies wird im Folgenden unter Berücksichtigung der vorliegenden Datensituation begründet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine kurative Therapie grundsätzlich möglich und das Ziel der Behandlung. Das Auftreten eines Rezidivs nach einer Resektion des Tumors und einer anschließenden Strahlentherapie bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist.

Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte zum einen den Hochrisikozeitraum abdecken und zum anderen auch hinreichend lange über das Ende der Therapie hinausgehen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. In der vorliegenden Indikation treten gemäß S3-Leitlinie die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auf, weshalb für diesen Zeitraum eine intensivierte Nachsorge empfohlen wird.

Die Beobachtungsdauern für die Patientinnen und Patienten in der Studie C-POST, die bis zum Datenschnitt kein DFS-Ereignis aufweisen, liegen nicht vor, lassen sich aber näherungsweise anhand folgender Angaben einordnen: Die maximale mögliche Beobachtungsdauer für die zuerst randomisierte Person betrug etwa 64 Monate. Die minimale mögliche Beobachtungsdauer für die zuletzt randomisierte Person betrug etwa 2 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studiendauer betrug zwar 24 Monate, jedoch sind somit 50 % der Patientinnen und Patienten kürzer beobachtet worden. Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung nach dem Ende der maximal 48-wöchigen adjuvanten Therapie mit Cemiplimab bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ohne DFS-Ereignis nicht hinreichend lang ist, um sicher das Auftreten von Rezidiven nach dem Absetzen der Therapie ausschließen zu können. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass sich in der Kaplan-Meier-Kurve des Interventionsarms zum DFS offenbar noch kein stabiles Plateau ausgebildet hat. Auch nach Beendigung der Therapie mit Cemiplimab treten noch in

relevantem Umfang Ereignisse auf. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven ist zudem zu erkennen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits zu einem frühen Zeitpunkt zensiert wurde. Vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Beobachtungsdauern ist davon auszugehen, dass es sich dabei überwiegend um administrative Zensierungen handelt. Aufgrund der vielen frühen Zensierungen lassen sich die Daten nicht sinnvoll interpretieren.

Das Scheitern des kurativen Ansatzes ist das entscheidende Therapieziel in der vorliegenden Indikation. Da für diesen Endpunkt zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts keine belastbaren Aussagen möglich sind, ist eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien somit nicht in ausreichendem Maße möglich.

Dem EPAR ist zu entnehmen, dass die EMA im Rahmen des Scientific Advice in der vorliegenden Indikation dazu geraten hat, statt einer ereignisgesteuerten Beobachtungsdauer eine fixe Beobachtungsdauer für die Datenanalyse anzulegen. Dem pU wurde dabei geraten einen Auswertungszeitraum zu wählen, für den das Risiko des Auftretens eines Rezidivs in beiden Armen als gering eingeschätzt wird. Die EMA hat hierfür einen Zeitraum von 3 Jahren vorgeschlagen. Dies stellt ein sinnvolles Studiendesign in der vorliegenden Situation dar. Der pU ist diesem Vorschlag jedoch nicht gefolgt. Ursprünglich war lediglich die primäre Analyse zum DFS nach 161 DFS-Ereignissen geplant. Mit dem Protokollamendment 2 wurden insgesamt 3 Interimsanalysen neu hinzugefügt. Der herangezogene Datenschnitt umfasst mit 89 aufgetretenen DFS-Ereignissen circa 50 % der ursprünglich geplanten Ereigniszahl für die primäre Analyse. Die vom pU vorgelegten Daten zu den Rezidiven beider bisher durchgeführter Datenschnitte kommentiert die EMA insofern, als dass aufgrund der Beobachtungsdauer noch Unsicherheiten darin bestehen, ob das Auftreten von Rezidiven verhindert und nicht nur verzögert wird. Aus diesem Grund empfiehlt die EMA die Vorlage weiterer deskriptiver Daten zum DFS sowie der Vorlage der finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach Zulassung.

Zusammenfassend eignen sich die Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über alle Endpunktkategorien vorzunehmen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung ^b	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt ^c
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt. c. In die Studie C-POST wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.