

Cemiplimab **(kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar consisting of 18 squares of various shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue background that spans the width of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-155

Version: 1.0

Stand: 12.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2205

DOI: 10.60584/A25-155

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.12.2025

Interne Projektnummer

A25-155

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-155>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-155>.

Schlagwörter

Cemiplimab, Karzinom – Plattenepithel-, Hauttumoren, Nutzenbewertung, NCT03969004

Keywords

Cemiplimab, Carcinoma – Squamous Cell, Skin Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03969004

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

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.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nina Castor
- Anna-Katharina Barnert
- Tobias Effertz
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Judith Kratel
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Cemiplimab ist angezeigt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.

1.2 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 15.12.2025 übermittelt.

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.

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (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 Satz 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“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.42
I 4.3 Ergebnisse	I.44
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.51
I 6 Literatur	I.52
I Anhang A Suchstrategien	I.54
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.55
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.64
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.72

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab	I.7
Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. beobachtendes Abwarten	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.21
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.32
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.37
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.39
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.43
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.45
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.48
Tabelle 17: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.65
Tabelle 19: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.66
Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.67
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.68

Tabelle 22: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.70
Tabelle 23: Häufige immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.70
Tabelle 24: Häufige immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo	I.71

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.55
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS	I.55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.56
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.57
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.57
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.58
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.59
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.59
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)	I.60
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.60
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.61
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.61
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.62
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.62
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)	I.63

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
cSCC	kutanes Plattenepithelkarzinom
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben
EADO	European Association of Dermato-Oncology
ECE	Extracapsular Extension (extrakapsuläre Ausbreitung)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Gray
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie
PD-(L)1	Programmed Cell Death-Receptor (Ligand) 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Tumorgröße 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 Tumorgröße $\geq$ T3 erhielten. Bei circa 9 % der Patientinnen und Patienten mit einer Tumorgröße $\geq$ 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 intensivste 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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 04.11.2025)
- bibliografische Recherche zu Cemiplimab (letzte Suche am 04.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 20.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 04.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 19.12.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. beobachtendes Abwarten

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
R2810-ONC-1788 (C-POST ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst die RCT C-POST. Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
C-POST	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit cSCC mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv ^b nach Operation ^c und Strahlentherapie ^d ▪ ECOG-PS ≤ 1	Cemiplimab (N = 209) Placebo (N = 206)	Screening: 28 Tage Behandlung: 48 Wochen oder bis zum frühzeitigen Abbruch wegen Rezidiv, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligung Nachbeobachtung ^e : bis zum Auftreten eines Rezidivs ^f , Tod, Rückzug der Einwilligung oder Studienende ^g	107 Studienzentren in: Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Polen, Russland, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 06/2019–laufend Datenschnitte: ▪ 04.10.2024 ^h ▪ 07.04.2025 ⁱ	primär: DFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Hochrisiko-cSCC ist definiert durch mindestens einen benannten Risikofaktor, siehe nachfolgenden Fließtext. c. Operation eines pathologisch bestätigten cSCC (nur primäre cSCC-Läsion, primäre cSCC mit nodaler Beteiligung oder cSCC-nodale Metastasen mit bekanntem primärem cSCC, das zuvor innerhalb der drainierenden Lymphknoten-Region behandelt wurde), mit makroskopischer Operation aller Läsionen. d. Die postoperative Strahlentherapie sollte innerhalb 4 bis 6 Wochen nach der Operation erfolgen und innerhalb von 2 bis 10 Wochen vor Randomisierung abgeschlossen sein. Eine gleichzeitige Radiochemotherapie ist auch erlaubt. Minimale biologisch äquivalente Dosis (BED) von 50 Gy an der Stelle der vorherigen Erkrankung (für primäre Kopf-Hals-Stellen und Nicht-Kopf-Hals-Stellen). e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
f. Die Patientinnen und Patienten können nach Auftreten eines Rezidivs beim Erfüllen bestimmter Voraussetzungen in der unverblindeten Phase 2 der Studie optional Cemiplimab erhalten (Vergleichsarm), bzw. die Behandlung mit Cemiplimab etwa ≥ 3 Monate nach Behandlungsende wiederaufnehmen (Interventionsarm). g. Das Studienende ist geplant, nachdem die primäre Analyse und die sekundäre Gesamtüberleben-Analyse (ca. 24 Monate nach der primären DFS-Analyse) abgeschlossen ist und die letzte Patientin oder der letzte Patient alle Behandlungsperioden einschließlich der 90-Tage Nachbeobachtung abgeschlossen hat. h. zum Amendment 2 des Studienprotokolls vom 29.06.2021 präspezifizierte Primäranalyse für den Endpunkt DFS, geplant nach ca. 83 Ereignissen der Gesamtpopulation (50 % von 165 DFS-Ereignissen); zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 89 DFS-Ereignisse eingetreten (siehe Abschnitt I 3.2) i. nicht präspezifizierter Datenschnitt für den Endpunkt DFS; zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 97 DFS-Ereignisse in der Gesamtpopulation (59 % von 165 DFS-Ereignissen) eingetreten (siehe Abschnitt I 3.2) cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; DFS: krankheitsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Gy: Gray; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
C-POST	Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen, i. v. (4 Dosen) gefolgt von Cemiplimab 700 mg alle 6 Wochen ^a , i. v. (6 Dosen)	Placebo i. v. alle 3 Wochen (4 Dosen) gefolgt von Placebo i. v. alle 6 Wochen (6 Dosen)
Dosisanpassung: ▪ Dosisanpassungen nicht erlaubt ▪ Dosisunterbrechung erlaubt bei Toxizität^b weitestgehend gemäß Fachinformation		
Nicht erlaubte Vorbehandlung ▪ Teilnahme innerhalb von 4 Wochen nach dem Randomisierungsdatum an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) ▪ systemische Anti-Krebs-Immuntherapie für cSCC (unter anderem Blocker von CTLA-4, 4-1BB (CD137) oder OX-40, therapeutische Impfstoffe, Anti-PD-1 / PD-L1 oder PI3Kδ-Inhibitoren) ▪ immunsuppressive Kortikosteroid-Dosen (> 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis von Cemiplimab / Placebo^c ▪ Innerhalb von 4 Wochen nach dem Randomisierungsdatum eine Behandlung mit einer zugelassenen systemischen Tumorthherapie^d ▪ allogene oder autologe Stammzelltransplantation ▪ Organtransplantation		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung^e ▪ andere Tumorthherapie als die Studienbehandlung ▪ PD-1 / PD-L1-Inhibitoren ▪ Strahlenbehandlung		
Erlaubte Begleitbehandlung ▪ Therapie der UEs / immunvermittelten UEs, einschließlich systemische Kortikosteroide ▪ systemische Kortikosteroide zur physiologischen Ersatztherapie (auch > 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), oder eine kurze eine kurze Kortikosteroid-Behandlung zur Prophylaxe ▪ chirurgische Resektion von prä-malignen oder BCC-Läsionen		
a. Dosierungsschema angepasst im Protokollamendment 2 (29.06.2021). Im Originalprotokoll war die Gabe von 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen bis zu Woche 48 geplant. b. Bei Unterbrechungen ≥ 84 Tagen wegen Toxizität soll die Studienbehandlung permanent abgebrochen werden. c. Eine kurze Steroidtherapie (z. B. Prophylaxe für bildgebende Verfahren aufgrund von Überempfindlichkeit gegen Kontrastmittel), oder Steroide zur physiologischen Ersatztherapie (d. h. Nebenniereninsuffizienz) einnehmen, sind nicht ausgeschlossen. d. Bisphosphonate oder Denosumab sind nicht ausgeschlossen. BCC: Basalzellkarzinom; cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; CTLA-4: zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen 4; 4-1BB (CD137): 4-1BB-Antigen (Cluster-of-Differentiation-137-Antigen); OX-40: Cluster-of-Differentiation-134-Antigen; i. v.: intravenös; PD-1: Programmed Cell Death-1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PI3Kδ: Phosphoinositid-3-Kinase Delta; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Studiendesign

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 [8] 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 [8]. Die Behandlung erfolgte bis zur Beendigung der geplanten 48-wöchigen Therapie, 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 [2]. 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 befallenen 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 EPAR 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 [6]. 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 [2]. 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 [9]. 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 [2,10,11]. 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 [2].

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 European Medicines Agency (EMA) am 07.04.2025 überein [6]. 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.

Für den 1. Datenschnitt liegen jedoch nicht alle relevanten Auswertungen vollständig im Dossier vor. So fehlen Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene zu dem Endpunkt Abbruch wegen UEs sowie Subgruppenanalysen für alle Merkmale für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
C-POST	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	bis zum Rezidiv, Tod oder Ende der Studie
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis zum Rezidiv
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zum Rezidiv
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis zum Rezidiv
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	90 Tage nach Behandlungsende, oder bis am Tag vor der 1. Dosis Cemiplimab in Phase 2, oder bis zum Beginn einer anderen systemischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintritt
a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokoregionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod ohne Rezidiv	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie lediglich bis zum Rezidiv erhoben wurden. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sind ebenfalls systematisch verkürzt, da sie nur über den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage) oder bis zum Tag vor der 1. Gabe Cemiplimab in Phase 2 der Studie erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Cemiplimab N = 209	Placebo N = 206
C-POST		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (10)	69 (11)
Geschlecht [w / m], %	17 / 83	16 / 84
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	37 (18)	31 (15)
Australien / Neuseeland	90 (43)	90 (44)
Rest der Welt	82 (39)	85 (41)
Abstammung, n (%)		
Weiß	189 (90)	189 (92)
Asiatisch	5 (2)	8 (4)
Andere / unbekannt / nicht berichtet	15 (7) ^a	9 (4) ^a
ECOG-PS, n (%)		
0	133 (64)	131 (64)
1	76 (36)	75 (36)
Lokalisation des Tumors, n (%)		
Kopf und Hals	166 (79)	177 (86)
Nicht Kopf oder Hals	43 (21)	29 (14)
Stadium, n (%)		
I	2 (1)	5 (2)
II	3 (1)	4 (2)
III	53 (25)	52 (25)
IV	149 (71)	145 (70)
unbekannt	2 (1)	0 (0)
Hochrisiko-Kategorie, n (%)		
nodal	125 (60)	117 (57)
nicht nodal	84 (40)	89 (43)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Cemiplimab N = 209	Placebo N = 206
Hochrisiko-Kriterium, n (%)		
Knotenbefall mit ECE und ≥ 1 Lymphknoten ≥ 20 mm	105 (50)	96 (47)
Knotenbefall mit ≥ 3 positive Lymphknoten	33 (16)	37 (18)
in-transit Metastasen	20 (10)	21 (10)
T4-Läsion	17 (8)	16 (8)
perineurale Invasion	32 (15)	32 (16)
Rezidivierendes cSCC + ≥ 1 weiterer Faktor ^b	55 (26)	50 (24)
$\geq$ N2b-Kategorie in Verbindung mit der rezidivierenden Läsion	17 (31)	13 (26)
$\geq$ T3-Kategorie	37 (67)	29 (58)
schlecht differenzierte Histologie und ≥ 20 mm Durchmesser der rezidivierenden Läsion	16 (29)	13 (26)
Zeitraum zwischen Abschluss der Strahlentherapie bei Hochrisiko-cSCC und Randomisierung [Monate], MW (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)
vorherige krebsbedingte systemische Therapie, n (%)	7 (3)	13 (6)
Dosierung der Strahlentherapie, n (%)		
< 50 Gy	5 (2)	3 (2)
50–59 Gy	56 (27)	53 (26)
60–69 Gy	159 (76)	156 (76)
> 70 Gy	1 (< 1)	1 (< 1)
Therapieabbruch, n (%) ^{c, d}	44 (21)	61 (30)
Studienabbruch, n (%) ^{c, e}	22 (11)	31 (15)
a. eigene Berechnung b. Die Patientinnen und Patienten, die mehrere Risikofaktoren haben, werden nur einmal gezählt. c. Abbrüche für die randomisierte Phase der Studie (Phase 1) bis zum Datenschnitt 04.10.2024 d. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rezidiv (5 % vs. 24 %), UEs (9 % vs. 2 %). Darüber hinaus haben 4 (2 %) vs. 2 (1 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen und 60 % vs. 53 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. e. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten) war der Rückzug der Einwilligung (1 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 6 % vs. Vergleichsarm: 6 %). cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; ECE: extrakapsuläre Ausbreitung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; Gy: Gray; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika in der Studie C-POST sind zwischen den beiden Behandlungsarmen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel

69 Jahre alt und überwiegend männlich (ca. 83 %). In beiden Behandlungsarmen wiesen 64 % aller Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 auf.

Vor Beginn der Studie wurde bei allen Patientinnen und Patienten eine operative Entfernung aller sichtbaren Tumoren mittels einer makroskopisch vollständigen Resektion des cSCC durchgeführt. Etwa 70 % der resezierten Tumoren waren in Tumorstadium IV. Zudem erhielten alle Patientinnen und Patienten eine adjuvante Strahlentherapie. Dabei wurden 76 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen im Rahmen der postoperativen Strahlentherapie einer Strahlendosis von insgesamt 60 bis 69 Gy ausgesetzt. Der Zeitraum zwischen Abschluss der Strahlentherapie und Randomisierung lag in beiden Behandlungsarmen bei 1,4 Monaten (Mittelwert).

Im Interventionsarm brachen 21 % der Patientinnen und Patienten gegenüber 30 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie ab. Häufige Gründe für einen Therapieabbruch waren Rezidive (5 % im Interventions- und 24 % im Vergleichsarm) und Nebenwirkungen (9 % im Interventions- und 2 % im Vergleichsarm). Die Studie abgebrochen haben im Interventionsarm 11 % und im Vergleichsarm 15 %. Der Hauptgrund dafür war in beiden Behandlungsarmen die Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 1		
Median [Q1; Q3]	11,0 [5,9; 11,0] ^a	11,0 [5,5; 11,0] ^a
Mittelwert (SD)	8,6 (3,6) ^a	8,3 (3,5) ^a
Beobachtungsdauer [Monate] ^b		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität		
Rezidive	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung aus Angaben in Wochen b. Angaben liegen nur für die gesamte Studienbeobachtungsdauer vor: Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studiendauer (inklusive Phase 2) betrug 24,0 Monate (Min: 2 Monate, Max: 64 Monate) für die gesamte Studienpopulation. Für die Interventionsgruppe betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 24,5 Monate (Min: 2, Max: 61 Monate), für die Vergleichsgruppe 23,8 Monate (Min: 2, Max: 64 Monate). Bis zum 1. Datenschnitt wurden die Patientinnen und Patienten in Phase 1 der Studie im Median [Q1; Q3]: 23,49 [10,25; 34,07] Monate im Interventionsarm vs. 13,24 [6,21; 28,85] Monate im Vergleichsarm beobachtet. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers ausschließlich Angaben zur medianen Behandlungsdauer vor. Sie betrug in beiden Behandlungsarmen 11 Monate. Das bedeutet, dass mindestens 50 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen die Behandlung abgeschlossen haben. Mediane Beobachtungsdauern zu den einzelnen Endpunkten liegen nicht vor. Die gesamte Studienbeobachtungsdauer bis zum 1. Datenschnitt (inklusive Phase 2 der Studie) lag im Interventionsarm im Median bei ca. 24,5 Monaten und im Vergleichsarm bei ca. 23,8 Monaten. Für Phase 1 der Studie lagen die medianen Beobachtungsdauern bis zum Datenschnitt bei 23,5 Monaten im Interventionsarm vs. 13,2 Monaten im Vergleichsarm. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie die Beobachtungsdauern geschätzt wurden. Aus diesem Grund bestehen Unsicherheiten darin, wieso sich die Beobachtungsdauer in Phase 1 der Studie deutlich zwischen den Armen unterscheidet und ob dies überwiegend mit den

Zeitpunkten der Rezidivereignisse und einem damit zusammenhängenden Übergang in Phase 2 der Studie zusammenhängt. Da die Beobachtungsdauern der Endpunkte zu den Nebenwirkungen an die Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage) geknüpft waren, sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben potenziell verkürzt, vermutlich jedoch hinreichend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden lediglich bis zum Rezidiv erhoben und sind somit ebenfalls verkürzt. Ob die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar sind, kann aufgrund der fehlenden endpunktspezifischen Beobachtungsdauern nicht abgeschätzt werden.

Um den kurativen Therapieansatz sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. Dies begründet sich in besonderem Maße durch die in der Studie C-POST vorliegende Situation im Interventionsarm und bedeutet bezogen auf die Prüfintervention eine hinreichend lange Beobachtung nach dem Ende der 48-wöchigen Therapie mit Cemiplimab. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. Hinzu kommt, dass unklar bleibt, wie bei Studienbeginn eine Tumorfreiheit der Patientinnen und Patienten sichergestellt wurde. Diese Unsicherheit würde eine noch längere Beobachtungszeit erfordern. Die AWMF gibt an, dass ca. 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose auftreten und empfiehlt 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 [2]. Die in dieser Studie derzeit vorliegenden Beobachtungszeiten decken somit den Hochrisikozeitraum in der vorliegenden Indikation nicht hinreichend ab.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Cemiplimab N = 209	Placebo N = 206
C-POST		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv ^b	18 (8,6)	61 (29,6)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die eine Folgetherapie erhalten haben ^c	13 (6,2)	54 (26,2)
Operation	4 (30,8)	11 (20,4)
Strahlentherapie	5 (38,5)	7 (13,0)
Systemische Therapie	10 (76,9)	51 (94,4)
Cemiplimab (Phase 2)	3 (23,1)	46 (85,2)
Cemiplimab (nicht in Phase 2)	2 (15,4) ^d	5 (9,3) ^e
andere systemische Therapien	6 (46,2) ^f	6 (11,1)
5-FU	1 (7,7)	0 (0)
Carboplatin + Paclitaxel	1 (7,7)	2 (3,7)
5-FU + Cisplatin	1 (7,7)	1 (1,9)
Proteinkinaseinhibitor	1 (7,7)	0 (0)
Cetuximab, Monotherapie	1 (7,7)	2 (3,7)
Cetuximab + Paclitaxel	1 (7,7)	0 (0)
Cetuximab + Docetaxel	1 (7,7)	0 (0)
Carboplatin + 5-FU + Cetuximab	0 (0)	1 (1,9)
Carboplatin, Monotherapie	0 (0)	1 (1,9)
Gesamtzahl weiterer systemischen Therapien (nicht in Phase 2)	8 (61,5)	12 (22,2)
a. 1. Folgetherapien nach einem Rezidiv b. Nicht enthalten sind die Patientinnen und Patienten, bei denen das Rezidivereignis Tod jeglicher Ursache war. c. Die nachfolgenden Prozentwerte basieren auf dieser Population (eigene Berechnung). d. 2 Patientinnen und Patienten haben Cemiplimab sowohl in Phase 2 als auch als Standardtherapie außerhalb von Phase 2 erhalten und sind hier nicht dargestellt. e. 1 Patientin oder Patient hat Cemiplimab sowohl in Phase 2 als auch als Standardtherapie außerhalb von Phase 2 erhalten und ist hier nicht dargestellt. f. 1 Patientin oder Patient hat 3 Therapielinien erhalten (Cetuximab + Paclitaxel und 2-mal Cetuximab + Docetaxel) und ist hier einmal mitgezählt. FU: Fluorouracil; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt im Dossier aggregierte Informationen zur Art der in der Studie C-POST eingesetzten 1. Folgetherapien vor.

Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapien war in der Studie C-POST in beiden Studienarmen zwar nicht eingeschränkt, jedoch wurde durch die Möglichkeit eines Übergangs in die Phase 2 der Studie tendenziell bevorzugt Cemiplimab als Folgetherapie bereitgestellt.

In der Studie C-POST haben von den Patientinnen und Patienten, die eine 1. Folgetherapie erhielten, etwa 38,5 % im Interventionsarm Cemiplimab verabreicht bekommen. Im Vergleichsarm erhielten 94,5 % der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie Cemiplimab als 1. Folgetherapie. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm liegt deren Anteil bei 83,6 %. Cemiplimab war damit die am häufigsten eingesetzte Folgetherapie innerhalb der Studie. Cemiplimab ist für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten cSCC zugelassen, wenn eine kurative Operation oder eine kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen [8].

Eine Strahlentherapie erhielten bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und Folgetherapie ca. 39 % im Interventions- und 13 % im Vergleichsarm. Operative Eingriffe wurden im Interventionsarm bei 31 % und im Vergleichsarm bei 20 % durchgeführt.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie sollte bei einem lokalen bzw. lokoregionären Rezidiv der Tumor wenn möglich chirurgisch entfernt werden. Sollte eine vollständige Resektion nicht möglich sein, wird eine Nachbestrahlung der R1- bzw. R2-resezierten Läsion empfohlen [2]. Bei Patientinnen und Patienten mit einem cSCC im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasiertem Stadium, deren Erkrankung nicht durch operative oder strahlentherapeutische Eingriffe zu therapieren sind, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden. Anzumerken ist dabei, dass es gemäß S3-Leitlinie derzeit keine einheitlichen Kriterien zur Definition des lokal fortgeschrittenen cSCC gibt. Die Prüfung für die Eignung einer Systemtherapie sollte möglichst in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen [2]. Sowohl die AWMF, als auch die European Association of Dermato-Oncology (EADO) empfehlen, dass, falls eine Systemtherapie die geeignete Therapie darstellt, in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor eingesetzt werden sollte [2,11]. Bei einem Progress unter der PD-1-Inhibition sollte eine Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-gerichtete Therapie oder eine Chemotherapie eingesetzt werden.

In der Studie C-POST hatten 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 26 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Fernrezidiv. Für diese Patientinnen und Patienten wäre eine systemische Therapie somit prinzipiell geeignet. Angaben dazu, bei welcher Art des Rezidivs welche Therapieform in der Folgetherapie eingesetzt wurde, liegen nicht vor. Eine systemische Therapie mit Cemiplimab haben jedoch deutlich mehr Patientinnen und Patienten erhalten. Es ist somit davon auszugehen, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv eine systemische Therapie erhalten haben. Wie beschrieben, liegen jedoch keine Angaben dazu vor, auf Basis welcher Kriterien eine Entscheidung für eine systemische Therapie getroffen wurde. Darüber hinaus liegen keine

Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten ein reines Lokalrezidiv hatten. Für wie viele Patientinnen und Patienten lokale Therapieformen wie eine Operation und Bestrahlung in Betracht kamen, kann somit nicht beurteilt werden.

Unsicherheiten bestehen darin, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten auf Basis welcher Kriterien die Entscheidung einer systemischen Therapie getroffen wurde. Ob bei allen Patientinnen und Patienten, die eine Folgetherapie mit Cemiplimab erhielten, sicher ausgeschlossen war, dass diese erneut einer Operation oder Strahlentherapie hätten unterzogen werden können, kann auf Basis der vorliegenden Informationen nicht festgestellt werden. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob eine Retherapie mit Cemiplimab bei Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nach Auftreten eines Rezidivs adäquat ist bzw. ob der Abstand von mindestens 3 Monaten zur Beendigung der adjuvanten Cemiplimab-Therapie ausreichend ist, um Cemiplimab in der Rezidivtherapie erneut einzusetzen. Der Großteil der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielt eine Chemotherapie oder eine Cetuximab-haltige Therapie. Eine Therapie mit Cetuximab entspricht den Empfehlungen der Leitlinie nach Progress unter einer vorangegangenen Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor [2].

Die in der Studie C-POST eingesetzten Folgetherapien entsprechen somit zwar insgesamt den von der S3-Leitlinie empfohlenen systemischen Therapien im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium, jedoch bleibt unklar, inwiefern eine systemische Therapie für alle Patientinnen und Patienten geeignet war, bzw. aufgrund welcher Kriterien diese Eignung festgestellt wurde. Somit ist auch unklar, welche Konsequenzen sich daraus auf die Interpretierbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben ergeben. Da in der vorliegenden Bewertung keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen (siehe Abschnitt I 4.3), bleibt diese Unsicherheit zum jetzigen Zeitpunkt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
C-POST	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie C-POST auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Eine konkrete Begründung für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie C-POST auf den deutschen Versorgungskontext nimmt der pU nicht vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über das DFS)
 - Symptomatik
 - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand
 - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs
 - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs	Hypothyreose (PT, UEs)
C-POST ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

Anmerkungen zu Endpunkten

Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird in der vorliegenden Bewertung daher als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

In der Studie C-POST wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie C-POST, dem kombinierten Endpunkt DFS, erfasst wurden. Für die Bewertung ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (DFS) relevant. Die Operationalisierung des Endpunkts wird nachfolgend erläutert.

Gemäß Dossier war das DFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv (lokal, regional und / oder fern oder Tod jeglicher Ursache):

- lokoregionäres Rezidiv an einer der folgenden Stellen:
 - bei Kopf-Hals-cSCC: Rezidiv in den Halsweichteilen oder den Halslymphknoten

- bei Nicht-Kopf-Hals-cSCC: Rezidiv im ersten an den resezierten Tumor angrenzenden regionalen Lymphknoten (oder im Weichgewebe, das mit dem ersten angrenzenden Lymphknotenbecken assoziiert ist)
- in-transit-Metastasen, definiert als Haut- oder subkutane Metastasen, die > 2 cm vom resezierten Primärtumor entfernt sind, aber nicht außerhalb der regionalen Lymphknotenstation liegen
- Fernrezidiv an einer der folgenden Stellen:
 - bei Kopf-Hals-cSCC: nodales Rezidiv unterhalb des Schlüsselbeins
 - bei Nicht-Kopf-Hals-cSCC: über das erste angrenzende Lymphknotenbecken des resezierten Tumorbettes hinausgehendes Rezidiv. Ein Rezidiv in 2 Lymphknotenbecken wird als Fernrezidiv angesehen, auch wenn sie aneinandergrenzen (d. h. 2 mediastinale Lymphknotenbecken, 2 Lymphknoten des Beckenraums).
 - Rezidiv in nicht nodalem Gewebe (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lunge, Leber, Knochen, Gehirn)
 - epidermotrope Metastasen (EDM), definiert als Fernläsion(en) in der Dermis ohne epidermale Beteiligung

Der pU beschreibt neue cSCC-Läsionen nicht als Rezidivereignis zu erfassen, da diese unabhängig auftretenden Tumore im Rahmen einer Feldkanzerisierung darstellen. Ein Auftreten eines neuen primären Tumors bedeutet, dass die Patientinnen und Patienten nicht krankheitsfrei sind. Zur Beurteilung ob unter der Behandlung eine Heilung der Patientinnen und Patienten erreicht wurde, ist es somit notwendig auch diese Ereignisse bei der Interpretation des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu berücksichtigen und mindestens Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung dieser Ereignisse sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen.

Ein DFS-Ereignis wurde in der Studie C-POST durch die Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes erhoben. Ein Verdacht auf ein Rezidiv in der Bildgebung wurde durch eine anschließende Biopsie bestätigt (ausgenommen waren Fälle, bei denen ein unzumutbares Sicherheitsrisiko im Falle einer Biopsie bestand).

In seinem Dossier stellt der pU keine Daten zu den Ereignisraten der einzelnen qualifizierenden Ereignisse dar. Diese liegen jedoch im Studienbericht vor.

Wie bereits in Abschnitt 13.2 beschrieben, deckt die Beobachtungsdauer den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung einer Therapie mit Cemiplimab nicht hinreichend ab. Dies führt dazu, dass in der jetzigen Situation keine

geeigneten Daten vorliegen, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorzunehmen. Dies wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Datensituation in Abschnitt I 4.3 begründet.

Patientenberichtete Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Operationalisierung zu den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS

Der pU legt in seinem Dossier für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität prädefinierte Auswertungen zu Responderanalysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. 7 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Außerdem liegen post hoc durchgeführte Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 Punkten für die EQ-5D VAS vor. Zu beachten ist, dass gemäß PRO-SAP nicht alle Skalen des EORTC QLQ-C30 in den Ereigniszeitanalysen berücksichtigt werden sollten, sondern lediglich sogenannte Schlüsselskalen. Im Dossier hat der pU die Ereigniszeitanalysen für alle Skalen post-hoc vorgelegt.

Darüber hinaus liegen prädefinierte Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline vor sowie Anteile der Patientinnen und Patienten zu jeder Erhebung, die sich jeweils um 10 Punkte (EORTC QLQ-C30) bzw. um 7 Punkte (EQ-5D VAS) verbessert bzw. verschlechtert haben.

Für die patientenberichteten Endpunkte erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D VAS waren abgesehen von den Analysen für die Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung auch Analysen für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung präspezifiziert. Eine bestätigte Verschlechterung war dabei operationalisiert als Zeit bis zum Datum der ersten Verschlechterung, die durch eine Verschlechterung bei der nachfolgenden Erhebung bestätigt wurde. Fehlende Werte in der nachfolgenden Erhebung nach einer erstmaligen Verschlechterung zählten dabei ebenfalls als Bestätigung. Grundsätzlich ist eine bestätigte Verschlechterung inhaltlich relevant, da sie eine nachhaltigere Veränderung als die einmalige Verschlechterung abbildet. Wie beschrieben liegen jedoch keine Angaben zu den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen kann somit nicht hinreichend sicher abgeschätzt werden, ob die Daten zur bestätigten Verschlechterung in der vorliegenden Situation und Operationalisierung geeignet sind. Aus diesem Grund werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Analysen zur Zeit bis zur 1. klinisch relevanten Verschlechterung dargestellt.

Nebenwirkungen

Erfassung der Progression der Grunderkrankung

In der Studie C-POST sollten Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, gemäß Studienprotokoll von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt nicht als

UE dokumentiert werden. Die verfügbaren Informationen zu den dokumentierten UEs liefern jedoch Hinweise darauf, dass UEs, die dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, in den Analysen enthalten sind (siehe I Anhang C). Dies betrifft insbesondere das UE Plattenepithelkarzinom der Haut. Notwendig wären Auswertungen, in denen die Ereignisse der Progression der Grunderkrankung nicht enthalten sind. Bei den in Abschnitt I 4.3 dargestellten Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass diese ggf. auf einer Kombination aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen.

Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs

Bei PD-1-Inhibitoren wie Cemiplimab stellen immunvermittelte UEs einen relevanten Endpunkt für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen dar. Der pU legt im Modul 4 A keine Daten zu immunvermittelten UEs vor. Im Studienbericht finden sich jedoch Angaben dazu. In der Studie C-POST wurden schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als UEs von speziellem Interesse (AESI; Adverse events of special interest) anhand einer präspezifizierten Liste mit bevorzugten Begriffen (PT; Preferred Terms), die potenziell immunvermittelt sind, identifiziert. Diese PT-Liste deckt potenziell immunvermittelte UEs hinreichend ab. Die so identifizierten immunvermittelten UEs bilden gemäß Studienunterlagen die potenziellen immunvermittelten UEs. Jedes immunvermittelte UE, bei dem eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden und / oder Immunsuppressiva durchgeführt wurde, oder das als immunvermittelte Endokrinopathie klassifiziert wurde, wurde dann als identifiziertes immunvermitteltes UE bezeichnet. Die Verknüpfung der immunvermittelten UEs an eine Behandlung ist nicht sachgerecht. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher die Ergebnisse der potenziellen immunvermittelten UEs dargestellt (siehe I Anhang C).

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs	Hypothyreose (PT, UEs)
C-POST ^c	N	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	H ^e	H ^e	N ^f	H ^e	H ^e	H ^e
a. operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. c. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.3 d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei vermutlich unterschiedlichen Nachbeobachtungen und im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen f. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt I 4.3). CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

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. Dies begründet sich in den unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen, da diese Endpunkte nur bis zum Auftreten eines Rezidivs nachbeobachtet wurden. Vermutlich resultieren daraus unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Armen, da sich der Anteil an Behandlungsabbrüchen aufgrund eines Rezidivs zwischen den Armen deutlich unterscheidet. Angaben zu den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern liegen jedoch nicht vor. Außerdem ist ein im Studienverlauf sinkender Rücklauf von Fragebogen zu beobachten. Es ist unklar, inwieweit dies zum jetzigen Zeitpunkt auf administrative Zensierungen zurückzuführen ist.

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs und Hypothyreose (PT, UEs) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

I 4.3 Ergebnisse

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. Im Folgenden werden die Ergebnisse jedoch ergänzend dargestellt.

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cemiplimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit cSCC mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach Operation und Strahlentherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
C-POST					
Mortalität					
Gesamtüberleben	209	n. e. 12 (5,7)	206	n. e. 13 (6,3)	0,86 [0,39; 1,90]; 0,715
Morbidität					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes ^b					
Ereignisrate ^c	209	24 (11,5)	206	65 (31,6)	RR: 0,35 [0,23; 0,54]; < 0,001 ^d
lokoregionäre Rezidive	209	8 (3,8)	206	35 (17,0)	–
Fernrezidiv ^e	209	10 (4,8)	206	26 (12,6)	–
Tod	209	6 (2,9)	206	4 (1,9)	–
krankheitsfreies Überleben	209	n. e. 24 (11,5)	206	49,4 [48,5; n. b.] 65 (31,6)	0,32 [0,20; 0,51]; < 0,001 ^a
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)					
Ermüdung	k. A. ^g	5,62 [5,55; 8,34] 126 (60,3)	k. A. ^g	8,31 [5,65; 8,41] 102 (49,5)	1,10 [0,84; 1,43]; 0,478
Übelkeit und Erbrechen	k. A. ^g	n. e. [40,31; n. b.] 53 (25,4)	k. A. ^g	45,83 [30,75; n. b.] 48 (23,3)	0,85 [0,57; 1,26]; 0,422
Schmerzen	k. A. ^g	10,64 [8,34; 14,09] 108 (51,7)	k. A. ^g	12,12 [8,38; 23,49] 92 (44,7)	1,19 [0,90; 1,58]; 0,221
Dyspnoe	k. A. ^g	23,52 [17,77; 30,98] 78 (37,3)	k. A. ^g	28,55 [17,97; n. b.] 61 (29,6)	1,07 [0,76; 1,51]; 0,687
Schlaflosigkeit	k. A. ^g	14,23 [8,44; 31,38] 87 (41,6)	k. A. ^g	23,26 [14,59; n. b.] 68 (33,0)	1,15 [0,83; 1,59]; 0,387
Appetitverlust	k. A. ^g	37,06 [22,51; n. b.] 62 (29,7)	k. A. ^g	n. e. [45,83; n. b.] 46 (22,3)	1,15 [0,79; 1,69]; 0,463
Obstipation	k. A. ^g	43,96 [23,46; n. b.] 64 (30,6)	k. A. ^g	30,65 [21,82; n. b.] 60 (29,1)	0,87 [0,61; 1,25]; 0,460
Diarrhö	k. A. ^g	n. e. [27,07; n. b.] 54 (25,8)	k. A. ^g	n. e. [28,81; n. b.] 48 (23,3)	0,92 [0,62; 1,36]; 0,678

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^h)	k. A. ^g	28,85 [17,87; n. b.] 71 (34,0)	k. A. ^g	n. e. [22,21; n. b.] 57 (27,7)	1,19 [0,84; 1,69]; 0,326
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ⁱ					
allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	k. A. ^g	13,83 [8,48; 25,30] 97 (46,4)	k. A. ^g	18,60 [8,41; 45,83] 80 (38,8)	1,09 [0,81; 1,47]; 0,575
körperliche Funktionsfähigkeit	k. A. ^g	21,68 [16,39; 39,82] 79 (37,8)	k. A. ^g	18,46 [13,44; n. b.] 69 (33,5)	0,94 [0,68; 1,31]; 0,729
Rollenfunktion	k. A. ^g	10,84 [8,38; 14,23] 105 (50,2)	k. A. ^g	11,33 [8,41; 25,69] 83 (40,3)	1,10 [0,82; 1,47]; 0,542
emotionale Funktionsfähigkeit	k. A. ^g	25,63 [14,23; n. b.] 77 (36,8)	k. A. ^g	22,21 [11,43; n. b.] 71 (34,5)	0,95 [0,69; 1,32]; 0,766
kognitive Funktionsfähigkeit	k. A. ^g	13,90 [10,32; 22,47] 95 (45,5)	k. A. ^g	13,50 [9,33; 21,68] 84 (40,8)	0,91 [0,67; 1,22]; 0,539
soziale Funktionsfähigkeit	k. A. ^g	14,32 [10,48; 25,13] 93 (44,5)	k. A. ^g	13,73 [8,41; 25,86] 79 (38,3)	0,98 [0,72; 1,33]; 0,898
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt)[“] b. Neu aufgetretene primäre Tumore wurden in der Operationalisierung nicht berücksichtigt (siehe I 4.1). c. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. d. Logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt) e. Anzahl qualifizierender Ereignisse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Die Patientinnen und Patienten mit mehreren Rezidiven sind nur einmal gezählt. 6 Patientinnen und Patienten hatten sowohl lokoregionäre als auch Fernrezidive (1 im Interventions- und 5 im Vergleichsarm) und sind nur unter den Fernrezidiven dargestellt. f. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).					

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
g. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Gleichzeitig wird im PRO-SAP angegeben, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensierung zu Tag 1 erfolgte. Beispielsweise lagen je nach Skala für 8 % bis 11 % der Patientinnen und Patienten keine Erhebungen zu Studienbeginn vor. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht benennen. h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). i. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HN: Kopf und Hals; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-SAP: statistischer Analyseplan der patientenberichteten Endpunkte; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala					

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
C-POST					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	205	187 (91,2)	204	182 (89,2)	–
SUEs	205	36 (17,6)	204	19 (9,3)	1,84 [1,09; 3,11]; 0,022
schwere UEs ^b	205	49 (23,9)	204	29 (14,2)	1,62 [1,07; 2,46]; 0,024
Abbruch wegen UEs	205	20 (9,8)	204	3 (1,5)	6,63 [1,99; 22,10]; 0,002
immunvermittelte SUEs	205	19 (9,3)	204	1 (0,5)	18,91 [2,55; 139,92]; < 0,001 ^c
immunvermittelte schwere UEs ^b	205	11 (5,4)	204	1 (0,5)	10,95 [1,43; 84,01]; 0,004 ^c
Hypothyreose (PT, UEs)	205	24 (11,7)	204	6 (2,9)	3,90 [1,62; 9,39]; 0,002
a. wenn nicht anders gekennzeichnet, logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt) b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [12]) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HN: Kopf und Hals; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich sowohl über die Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß HR) sowie bei der Ereignisrate (Effektmaß RR) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention. Bei den Endpunkten zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Intervention.

Keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung aufgrund zu kurzer Beobachtungsdauer

Wie bereits in Abschnitt 13.2 beschrieben, deckt die Beobachtungsdauer 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 Hochrisikoz Zeitraum 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 intensivierete Nachsorge empfohlen wird [2].

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 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 (siehe I Anhang B). Auch nach Beendigung der Therapie mit Cemiplimab treten noch in relevantem Umfang Ereignisse auf. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven (siehe I Anhang B) 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 [6]. 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, wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben, 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.

Aus diesem Grund wird im Folgenden auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: 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.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0 [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-022OL>.
3. Regeneron. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma; study R2810-ONC-1788; clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
4. Regeneron Pharmaceuticals. Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004>.
5. Regeneron Pharmaceuticals. A randomized, placebo-controlled, double-blind study of adjuvant cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000566-38>.
6. European Medicines Agency. Libtayo; Assessment Report [online]. 2025 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. Rischin D, Porceddu S, Day F et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2025; 393(8): 774-785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502449>.
8. Regeneron. LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/24319/LIBTAYO-R-350-mg-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>.
9. Zamboni GA, Cappello G, Caruso D et al. ESR Essentials: response assessment criteria in oncologic imaging-practice recommendations by the European Society of Oncologic Imaging. Eur Radiol 2025; 35(2): 674-683. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11006-w>.
10. European Association of Dermatooncology. European consensus-based interdisciplinary guideline for cutaneous squamous cell carcinoma: Part 1. Diagnostics and prevention - Update 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://eado.org/european-guidelines/>.

11. European Association of Dermatooncology. European consensus-based interdisciplinary guideline for cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment - Update 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://eado.org/european-guidelines/>.
12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(cemiplimab OR REGN-2810) [Intervention/Treatment] AND Squamous Cell Carcinoma [Condition or disease]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
cemiplimab* OR REGN-2810 OR REGN2810 OR "REGN 2810"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
squamous cell carcinoma [Contain all of these terms] / cemiplimab, REGN-2810, REGN2810[Contain any of these terms]

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

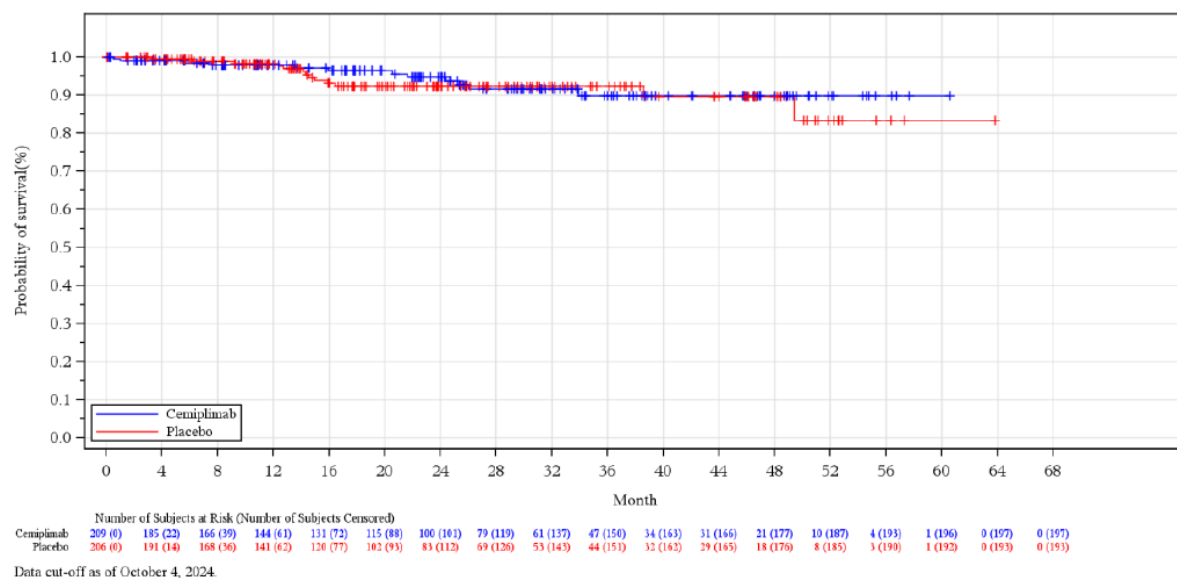


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

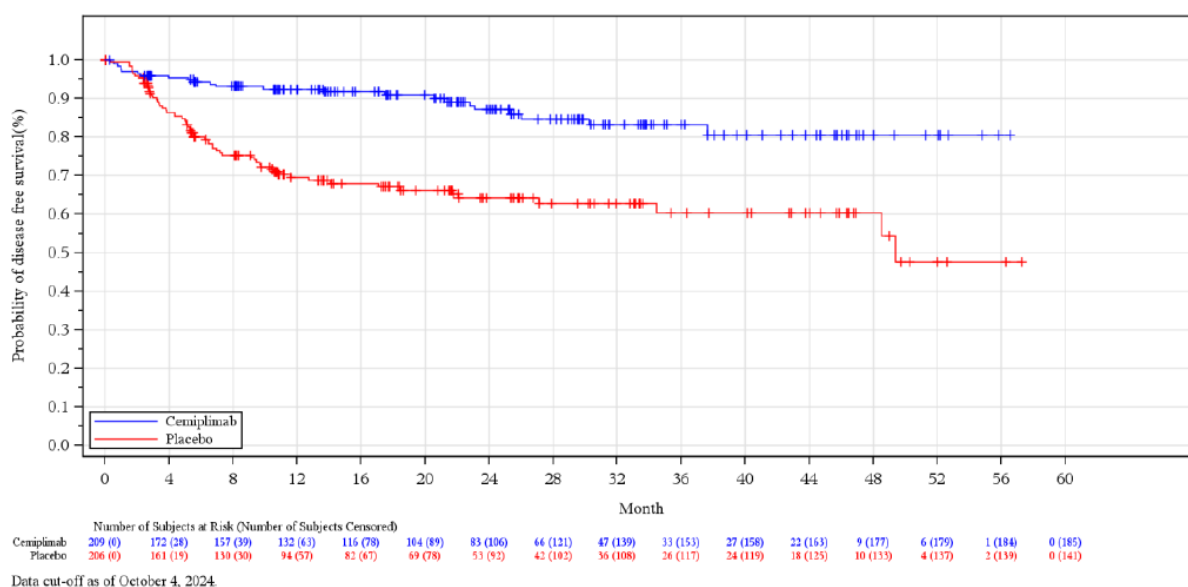


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS

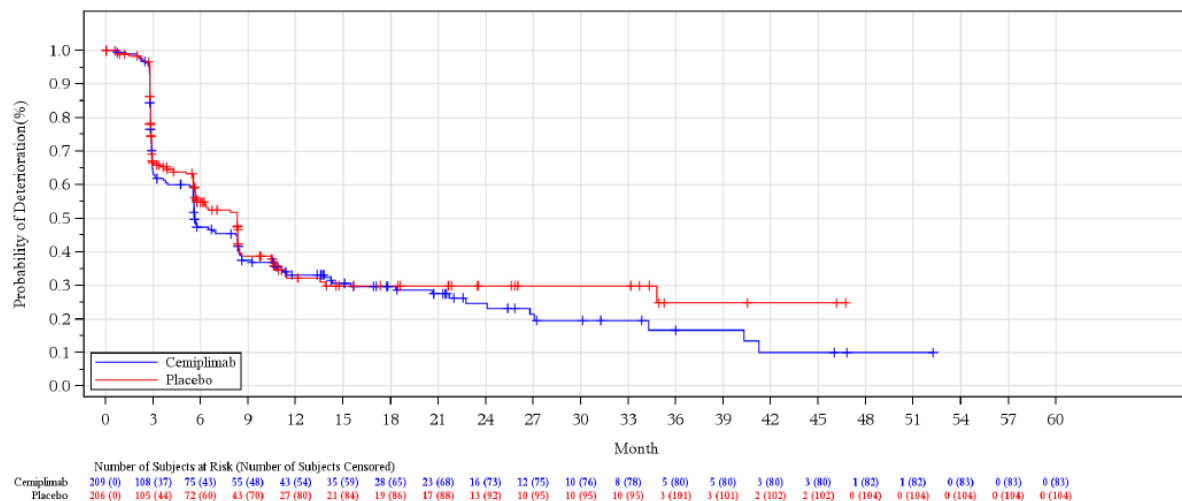


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Ermüdung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

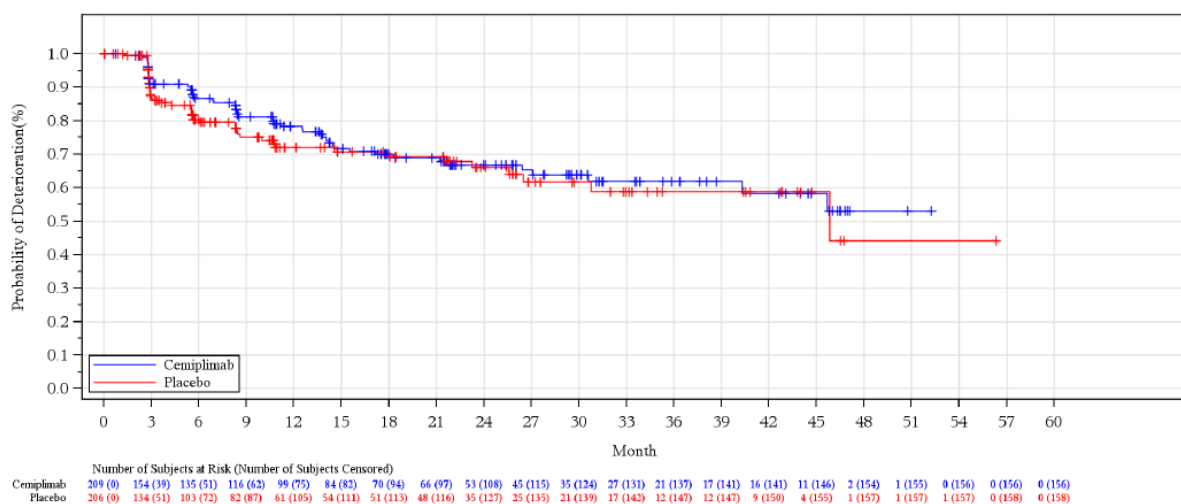


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

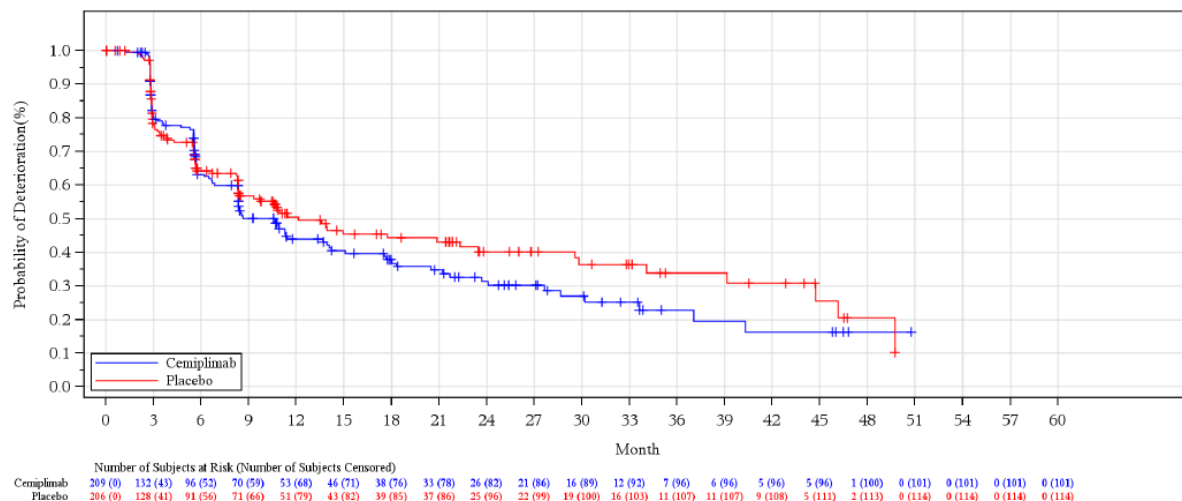


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

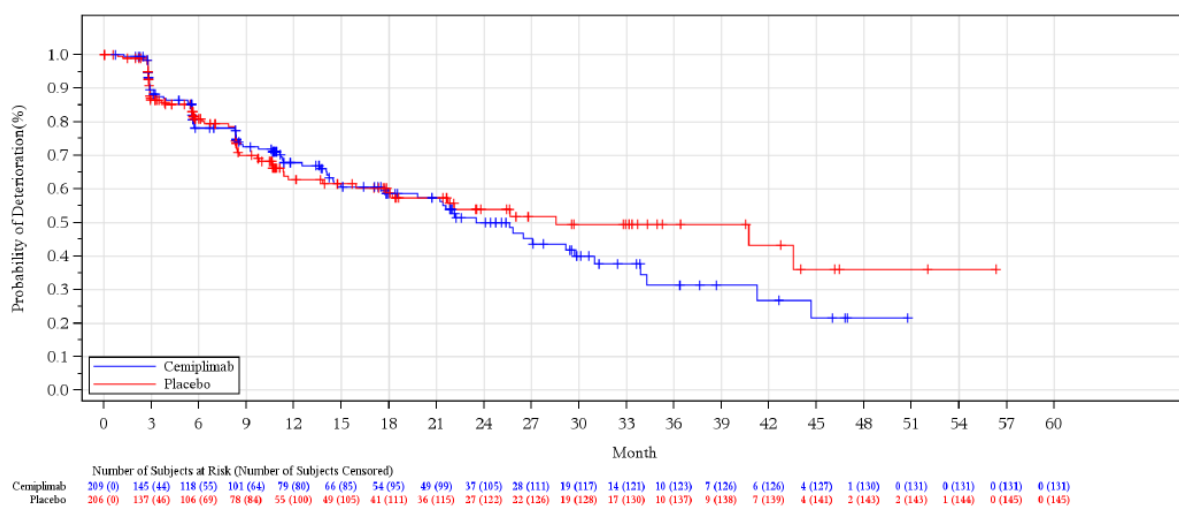


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

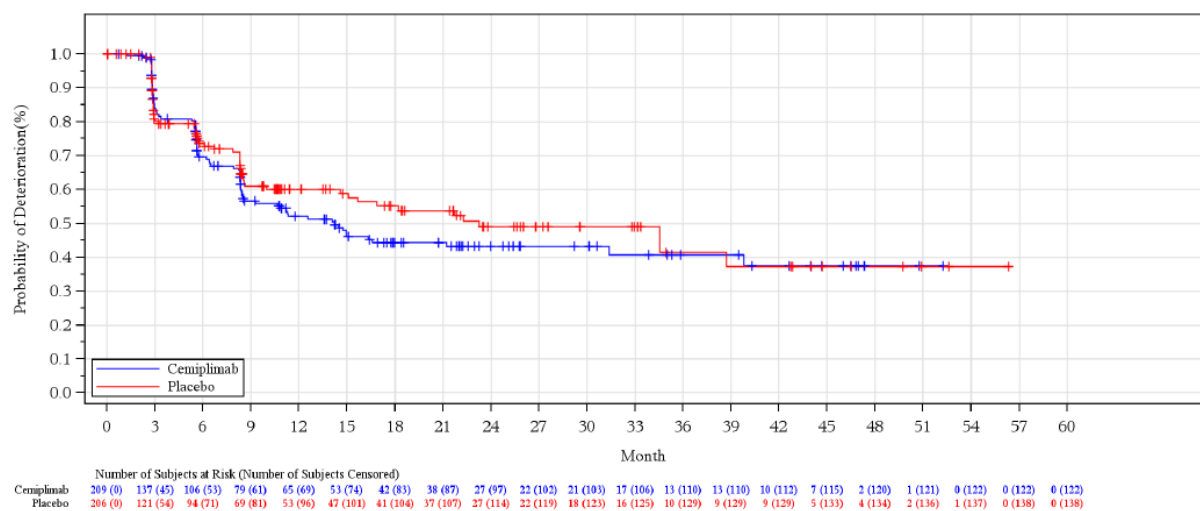


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

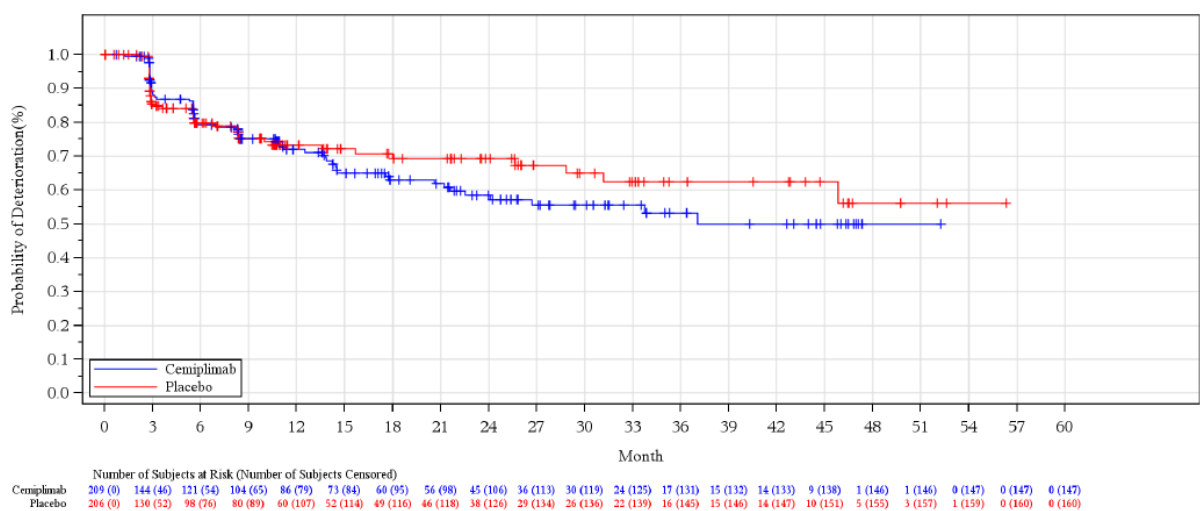


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

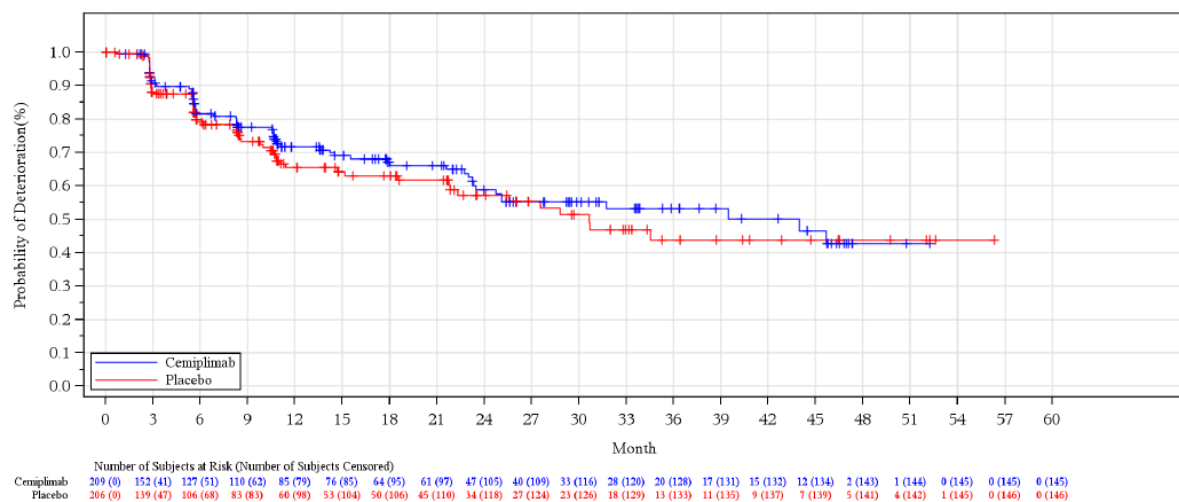


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

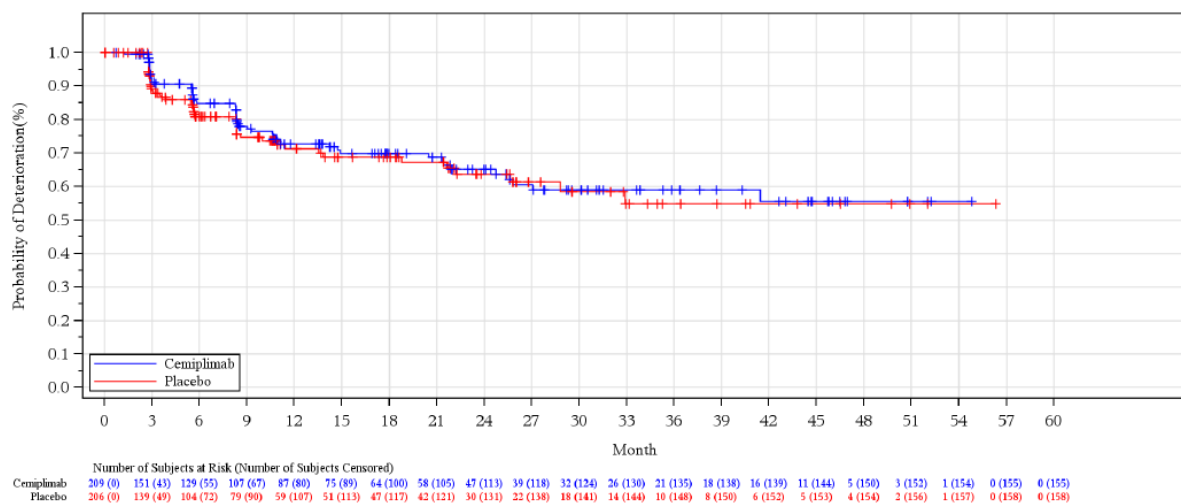


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

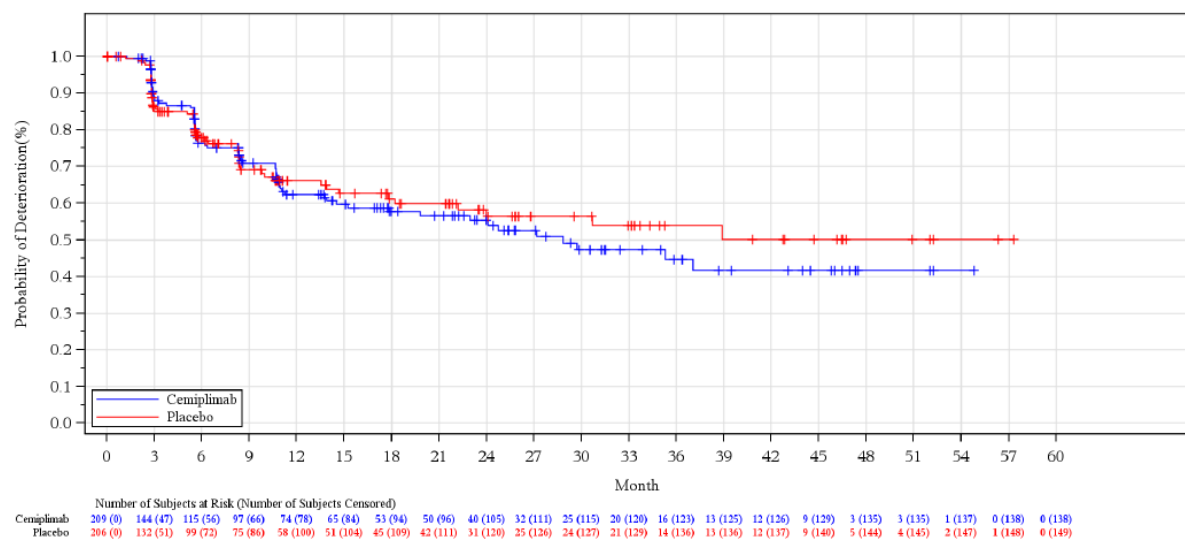


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)

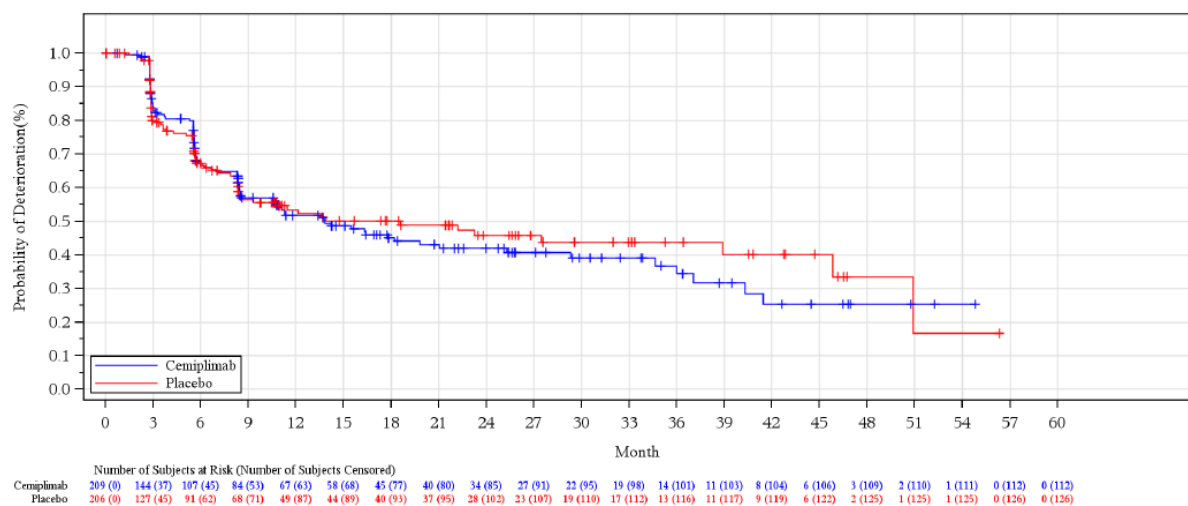


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

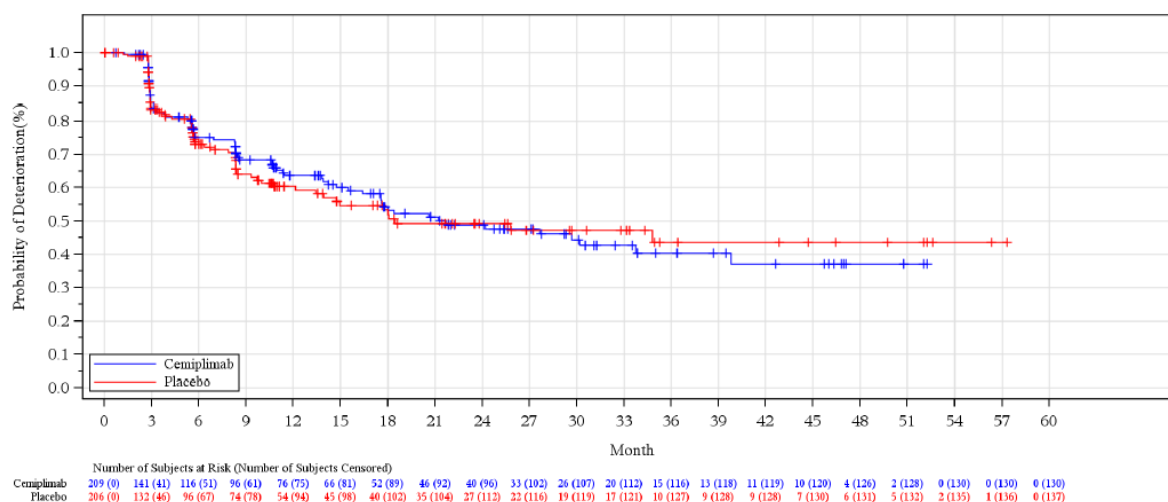


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

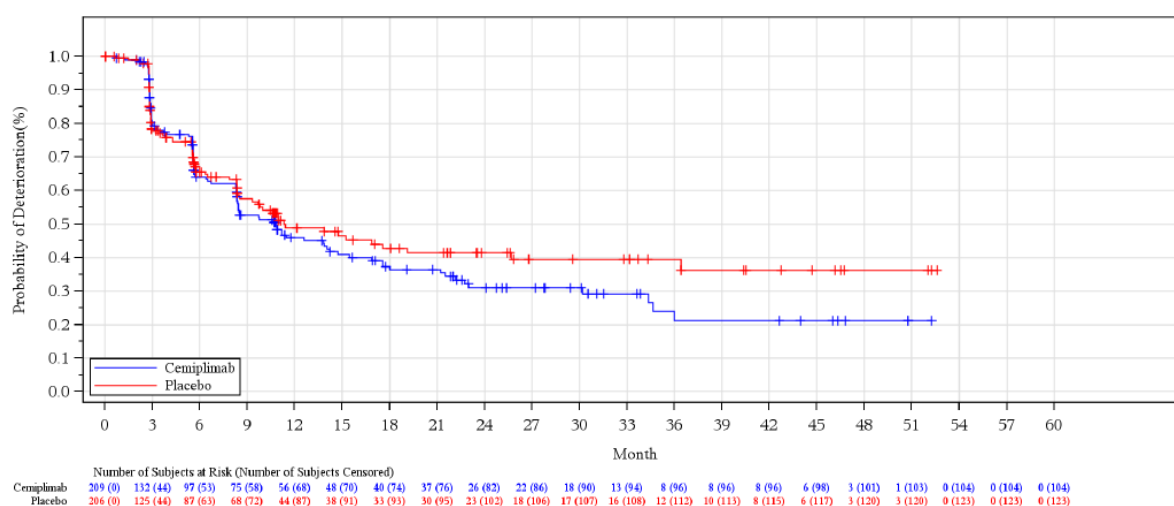


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

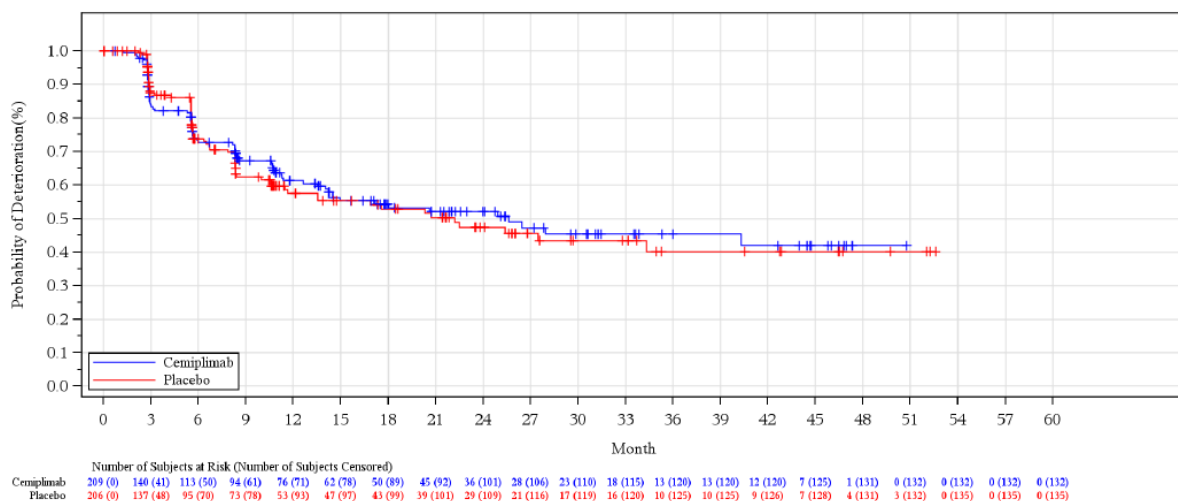


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

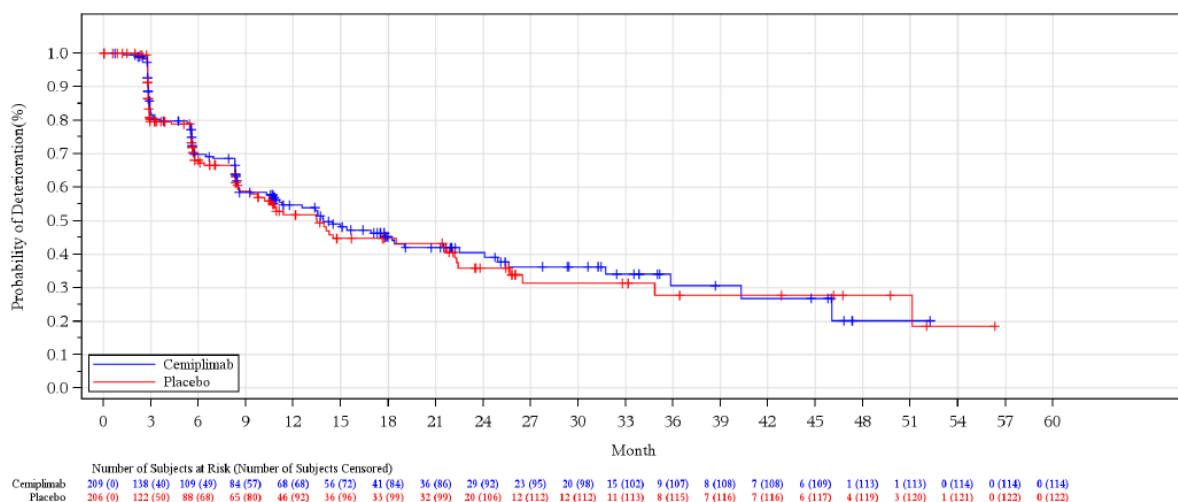


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

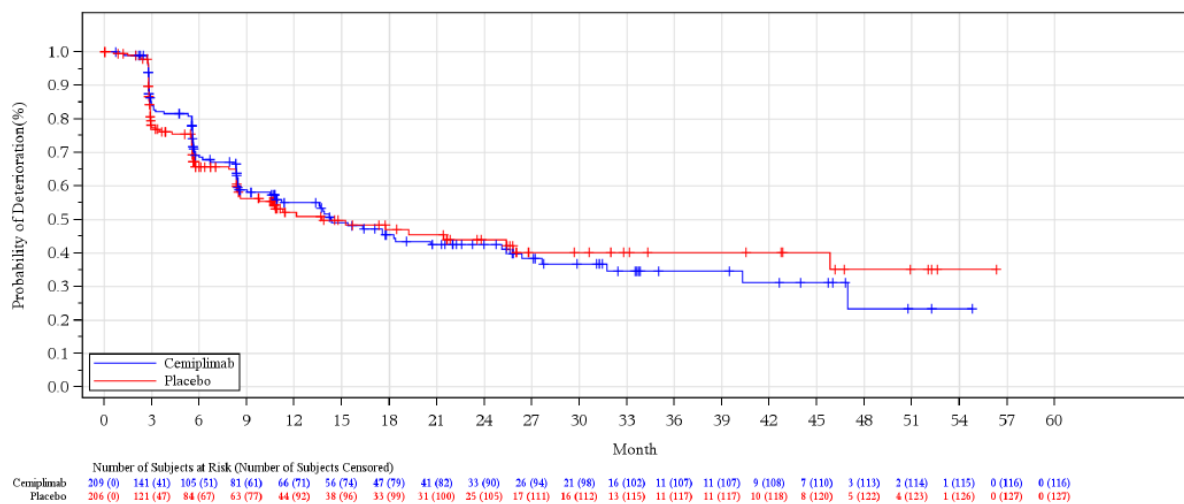


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktionsfähigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) die Ereignisanteile der SOC's und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOC's / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate UEs	187 (91,2)	182 (89,2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	111 (54,1)	85 (41,7)
Pruritus	33 (16,1)	25 (12,3)
Rash	33 (16,1)	18 (8,8)
Rash maculo-papular	23 (11,2)	12 (5,9)
Actinic keratosis	20 (9,8)	16 (7,8)
Infections and infestations	87 (42,4)	78 (38,2)
COVID-19	15 (7,3)	18 (8,8)
Skin infection	6 (2,9)	11 (5,4)
General disorders and administration site conditions	75 (36,6)	73 (35,8)
Fatigue	45 (22,0)	44 (21,6)
Oedema peripheral	11 (5,4)	5 (2,5)
Asthenia	10 (4,9)	7 (3,4)
Gastrointestinal disorders	73 (35,6)	72 (35,3)
Diarrhoea	32 (15,6)	38 (18,6)
Nausea	15 (7,3)	13 (6,4)
Constipation	12 (5,9)	17 (8,3)
Dry mouth	11 (5,4)	8 (3,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	61 (29,8)	53 (26,0)
Arthralgia	26 (12,7)	25 (12,3)
Back pain	11 (5,4)	8 (3,9)
Nervous system disorders	46 (22,4)	45 (22,1)
Headache	14 (6,8)	18 (8,8)
Dysgeusia	10 (4,9)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	44 (21,5)	51 (25,0)
Bowen's disease	16 (7,8)	21 (10,3)
Squamous cell carcinoma of skin	16 (7,8)	20 (9,8)
Basal cell carcinoma	14 (6,8)	16 (7,8)
Investigations	39 (19,0)	23 (11,3)
Alanine aminotransferase increased	12 (5,9)	3 (1,5)
Aspartate aminotransferase increased	10 (4,9)	1 (0,5)
Endocrine disorders	33 (16,1)	7 (3,4)
Hypothyroidism	24 (11,7)	6 (2,9)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
Hyperthyroidism	12 (5,9)	1 (0,5)
Metabolism and nutrition disorders	30 (14,6)	17 (8,3)
Injury, poisoning and procedural complications	29 (14,1)	25 (12,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (14,1)	26 (12,7)
Cough	12 (5,9)	7 (3,4)
Vascular disorders	20 (9,8)	19 (9,3)
Hypertension	8 (3,9)	11 (5,4)
Psychiatric disorders	17 (8,3)	14 (6,9)
Insomnia	11 (5,4)	5 (2,5)
Ear and labyrinth disorders	16 (7,8)	17 (8,3)
Renal and urinary disorders	16 (7,8)	10 (4,9)
Eye disorders	14 (6,8)	10 (4,9)
Blood and lymphatic system disorders	12 (5,9)	11 (5,4)
Cardiac disorders	11 (5,4)	8 (3,9)
Hepatobiliary disorders	10 (4,9)	2 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 19: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate SUEs	36 (17,6)	19 (9,3)
Infections and infestations	10 (4,9)	9 (4,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittellizenzierung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	49 (23,9)	29 (14,2)
Infections and infestations	10 (4,9)	11 (5,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	20 (9,8)	3 (1,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2,0)	0 (0)
Immune-mediated dermatitis	1 (0,5)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,5)	0 (0)
Rash	1 (0,5)	0 (0)
Skin ulcer	1 (0,5)	0 (0)
Investigations	3 (1,5)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	3 (1,5)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1,0)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (1,0)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,5)	0 (0)
Endocrine disorders	2 (1,0)	0 (0)
Adrenal insufficiency	2 (1,0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (1,0)	0 (0)
Colitis	1 (0,5)	0 (0)
Immune-mediated enterocolitis	1 (0,5)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1,0)	0 (0)
Arthralgia	1 (0,5)	0 (0)
Myositis	1 (0,5)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,5)	0 (0)
Myocarditis	1 (0,5)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,5)	0 (0)
Fatigue	1 (0,5)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (0,5)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0,5)	0 (0)
Infections and infestations	1 (0,5)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (0,5)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,5)	0 (0)
Infusion related reaction	1 (0,5)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,5)	3 (1,5)
Dedifferentiated liposarcoma	1 (0,5)	0 (0)
Acute myeloid leukaemia	0 (0)	1 (0,5)
Hepatocellular carcinoma	0 (0)	1 (0,5)

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo
(mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
Lung neoplasm malignant	0 (0)	1 (0,5)
Renal and urinary disorders	1 (0,5)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (0,5)	0 (0)
a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige immunvermittelte UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate immunvermittelte UEs	116 (56,6)	61 (29,9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	78 (38,0)	38 (18,6)
Pruritus	29 (14,1)	19 (9,3)
Rash	26 (12,7)	13 (6,4)
Rash maculo-papular	23 (11,2)	10 (4,9)
Endocrine disorders	29 (14,1)	5 (2,5)
Hypothyroidism	22 (10,7)	5 (2,5)
Hyperthyroidism	11 (5,4)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	25 (12,2)	19 (9,3)
Diarrhoea	21 (10,2)	17 (8,3)
Investigations	19 (9,3)	8 (3,9)
Alanine aminotransferase increased	11 (5,4)	3 (1,5)
Aspartate aminotransferase increased	10 (4,9)	1 (0,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (6,3)	11 (5,4)
Arthralgia	10 (4,9)	10 (4,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige immunvermittelte SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie SOC PT	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
C-POST		
Gesamtrate immunvermittelte SUEs^b	19 (9,3)	1 (0,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige immunvermittelte schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
SOC^b		
PT^b		
C-POST		
Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs^b	19 (9,3)	1 (0,5)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOC's und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D 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 Behandlung mit Cemiplimab darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.

Die empfohlene Dosis von Cemiplimab, die über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht wird, liegt bei:

- 350 mg alle 3 Wochen für 12 Wochen, gefolgt von 700 mg alle 6 Wochen, oder
- 350 mg alle 3 Wochen.

Die Behandlung kann bis zu einem Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen fortgesetzt werden.

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Cemiplimab 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.

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

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. 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 Corticosteroiden zu behandeln.

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

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

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

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus 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. Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonsubstitution (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln.

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen, wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden.

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

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

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.14
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.14
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.15
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16	II.16
II 2.1 Behandlungsdauer	II.16
II 2.2 Verbrauch.....	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.20
II 4 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.15
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
cSCC	Cutaneous squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das kutane Plattenepithelkarzinom (cSCC) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Cemiplimab [1]. Demnach ist Cemiplimab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt.

Der pU geht ebenfalls davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten in einer kurativen Therapiesituation befinden.

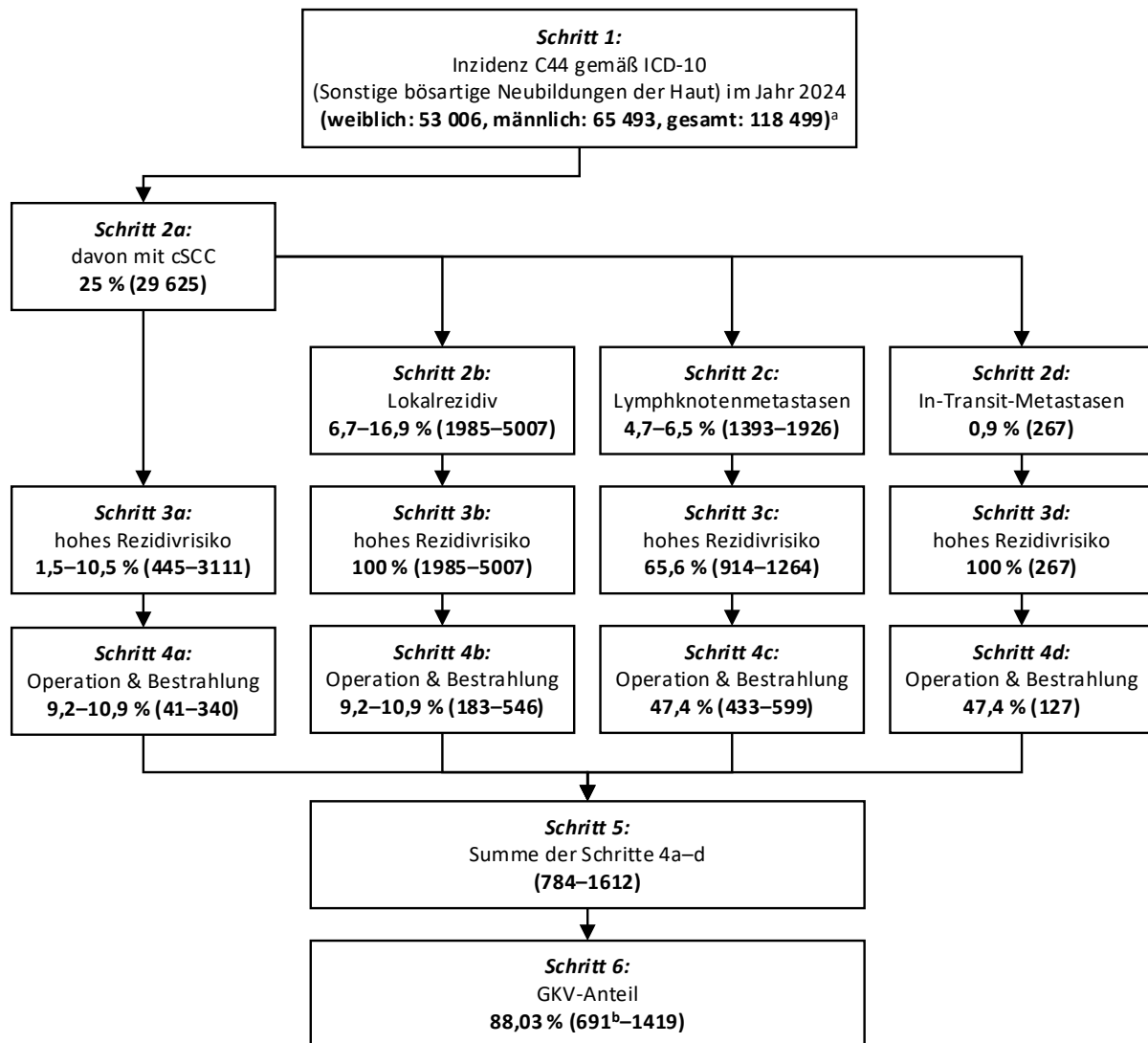
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht eine erhebliche Versorgungslücke in der adjuvanten Behandlung insbesondere für Patientinnen und Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko. Für diese Patientengruppe existierte nach einem kurativen Behandlungsansatz mittels Operation und Bestrahlung bislang keine zugelassene adjuvante Behandlungsoption. Die Erkrankung gehe jedoch mit deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität einher und das Wiederauftreten der Erkrankung könne lebensbedrohlich sein, sodass die Vermeidung von Rezidiven ein relevantes Therapieziel darstelle.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Der pU berechnet die Fallzahlen durch Multiplikation der altersstandardisierten Inzidenz je 100 000 Personen im Jahr 2020 (weiblich: 123,5; männlich: 157,6) mit der Bevölkerung in Deutschland (weiblich: 42 919 300, männlich: 41 556 200) zum Stichtag 31.12.2023 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, Variante G2-L2-W2 [2,3].

b. rundungsbedingte Abweichung

cSCC: kutanes Plattenepithelkarzinom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Inzidenz C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut) im Jahr 2024

Der pU zieht zunächst den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [2] heran. Diesem entnimmt er für den nicht melanotischen Hautkrebs die nach alter Europabevölkerung altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für das Jahr 2020 jeweils für Frauen (123,5 je 100 000 Personen) und für Männer (157,6 je 100 000 Personen) und

nimmt hierbei implizit an, dass diese unverändert bis in das Jahr 2024 fortgeschrieben werden können. Die Angaben des RKI zum nicht melanotischen Hautkrebs basieren dabei auf dem Diagnosecode C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut) gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Die altersstandardisierten Neuerkrankungsraten multipliziert der pU jeweils mit der weiblichen (n = 42 919 300) sowie männlichen (n = 41 556 200) Bevölkerung in Deutschland zum Stichtag des 31.12.2023 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes durch das Schätzverfahren G2-L2-W2 (moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) [3] und erhält eine Inzidenz von 53 006 Patientinnen und 65 493 Patienten. In Summe ergibt dies eine Anzahl von 118 499 Neuerkrankten, die der pU für das Jahr 2024 heranzieht.

Schritt 2a: Inzidenz des cSCC

Weiterhin entnimmt der pU dem RKI-Bericht [2], dass es sich bei den Neuerkrankungen am nicht melanotischen Hautkrebs (ICD-10-Code C44) in rund 25 % der Fälle um ein cSCC handelt. Multipliziert mit der Patientenzahl aus Schritt 1 ergibt dies eine Anzahl von 29 625 cSCC-Neuerkrankten.

Schritte 2b bis 2d: Patientinnen und Patienten Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen

Mit Verweis auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cemiplimab [1] und den dort beschriebenen Einschlusskriterien der Zulassungsstudie C-POST geht der pU davon aus, dass das vorliegende Anwendungsgebiet nicht nur Patientinnen und Patienten mit cSCC-Primärtumoren, sondern auch diejenigen mit Lokalrezidiv, mit In-Transit-Metastasen und mit Lymphknotenmetastasen umfasst, sofern sie eine Operation und Bestrahlung erhalten haben und ein hohes Rezidivrisiko aufweisen. Für diese Patientengruppen ermittelt der pU Anteilswerte wie nachfolgend in den Schritten 2b bis 2d dargestellt. Anschließend multipliziert der pU die Anteilswerte jeweils mit der Patientenzahl aus Schritt 2a.

Schritt 2b: Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv

Der pU ermittelt 3 Publikationen [4-6] zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv und bildet über die dort berichteten Angaben eine Spanne von 6,7 % bis 16,9 % (1985 bis 5007 Patientinnen und Patienten).

Den Anteilswert der unteren Grenze ermittelt der pU anhand von Angaben aus der Publikation von Haug et al. [4]. Dabei handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie an der Uniklinik Tübingen zu Patientinnen und Patienten mit cSCC, deren Primärerkrankung zwischen den Jahren 2005 und 2015 diagnostiziert wurde. Personen mit einer Krankheitsprogression

zum Zeitpunkt der Diagnose wurden ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden 1399 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Follow-up von 36,5 Monaten. Dabei wurde bei 94 (6,7 %) Studienteilnehmenden ein Lokalrezidiv festgestellt.

Den Anteilswert der oberen Grenze entnimmt der pU einer Publikation von Kaufhold et al. [6] zu einer retrospektiven Beobachtungsstudie. Eingeschlossen wurden 124 Patientinnen und Patienten mit cSCC, die zwischen den Jahren 2010 und 2020 an der Uniklinik Mainz behandelt wurden. Ferner musste die Tumordicke mindestens 3 mm betragen. Ab der initialen cSCC-Diagnose betrug der Follow-up-Zeitraum im Median 51 Monate. Bei 21 Studienteilnehmenden (16,9 %) kam es zu einem Lokalrezidiv.

Schritt 2c: Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen setzt der pU eine Spanne von 4,7 % bis 6,5 % (1393 bis 1926 Patientinnen und Patienten) an.

Den Anteilswert der unteren Grenze ermittelt der pU ebenfalls anhand der Publikation von Haug et al. [4]. Demnach entwickelten 65 der 1399 Studienteilnehmenden (4,7 %) Lymphknotenmetastasen.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Leus et al. [5] heran. In der retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 672 Patientinnen und Patienten mit cSCC im Kopf-Hals-Bereich eingeschlossen, deren Primärerkrankung zwischen dem 01.01.2000 und 01.01.2014 an der Uniklinik Groningen (Niederlande) diagnostiziert wurde. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 1 Monat eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben. Innerhalb einer Beobachtungszeit von 60 Monaten oder bis zum Tod wiesen 44 Studienteilnehmende (6,5 %) Lymphknotenmetastasen auf.

Schritt 2d: Patientinnen und Patienten mit In-Transit-Metastasen

Anhand eines Anteilswertes von 0,9 % ermittelt der pU eine Anzahl von 267 Patientinnen und Patienten mit In-Transit-Metastasen. Den Anteilswert leitet der pU erneut anhand der Publikation von Haug et al. [4] ab.

Schritt 3a: Hohes Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose

Bei Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose betrachtet der pU die Risikofaktoren T4-Läsion und perineurale Invasion. Hierfür ermittelt er auf Basis von 3 Publikationen [4,5,7] zunächst Anteilswerte (T4-Läsion: 0,4 % und 10,5 %; perineurale Invasion: 1,5 % und 8,9 %) und schließt daraus, dass mindestens 1,5 % bis 10,5 % der Population aus Schritt 2a (445 bis 3111 Patientinnen und Patienten) von mindestens 1 der beiden Risikofaktoren betroffen sein müssen.

Für den Anteilswert der unteren Grenze greift der pU erneut auf die Publikation von Haug et al. [4] zurück, wonach bei 21 der 1399 Studienteilnehmenden mit Primärerkrankung eine perineurale Invasion festgestellt wurde.

Den Anteilswert der oberen Grenze berechnet der pU auf Basis einer Publikation von Hillen et al. [7] zu einer retrospektiven Studie an ambulanten und stationären Einrichtungen in Deutschland und Österreich. Bei 190 behandelten Patientinnen und Patienten wurde in den Jahren 2010 oder 2011 erstmals ein fortgeschrittenes cSCC diagnostiziert. Der pU geht von 20 (10,5 %) Patientinnen und Patienten mit T4-Läsion aus, in 26 Fällen (rund 14 %) war der Tumorstatus unbekannt.

Schritte 3b und 3d: Hohes Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv bzw. In-Transit-Metastasen

Das Auftreten von Lokalrezidiven und In-Transit-Metastasen betrachtet der pU per se als Risikofaktor, sodass er allen Patientinnen und Patienten aus den Schritten 2b und 2d ein hohes Rezidivrisiko unterstellt.

Schritt 3c: Hohes Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen

Bei Lymphknotenmetastasen geht der pU von einem hohen Rezidivrisiko aus, wenn eine extrakapsuläre Ausbreitung vorliegt. Hierfür veranschlagt er einen Anteilswert von 65,6 % und weist eine Anzahl von 914 bis 1264 Patientinnen und Patienten aus.

Den Anteilswert entnimmt der pU einer Metaanalyse von Costantino et al. [8] zur Untersuchung von extrakapsulärer Ausbreitung bei Patientinnen und Patienten mit cSCC im Kopf-Hals-Bereich und Lymphknotenmetastasierung. Eingeschlossen wurden 8 retrospektive und prospektive Studien aus 5 verschiedenen Ländern (insbesondere Australien und USA), die zwischen den Jahren 2011 und 2024 veröffentlicht wurden und welche die Autorinnen und Autoren zuvor über ein systematisches Review identifizierten. Die Studien umfassten zusammen 1979 Studienteilnehmende mit vorhandenen Angaben zur extrakapsulären Ausbreitung. Letztere lag bei 1299 (65,6 %) Studienteilnehmenden vor.

Schritte 4a und 4b: Operation und nachfolgende Bestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose bzw. Lokalrezidiv

Der pU geht davon aus, dass 9,2 % bis 10,9 % der Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose oder Lokalrezidiv sowie einem hohen Rezidivrisiko (Schritte 3a und 3b) eine Operation mit nachfolgender Bestrahlung erhalten und ermittelt jeweils eine Spanne von 41 bis 340 (Schritt 4a) bzw. 183 bis 546 (Schritt 4b) Patientinnen und Patienten.

Für die Ermittlung der Anteilswerte zieht der pU erneut die Publikationen von Hillen et al. [7] und Leus et al. [5] heran. Der Ersteren lässt sich entnehmen, dass 7 (9,2 %) von 76

Studienteilnehmenden eine Operation und Bestrahlung zur Behandlung ihrer Primärerkrankung im lokal fortgeschrittenen Stadium erhalten hatten [7]. Der Publikation von Leus et al. [5] entnimmt der pU für die 672 Studienteilnehmenden mit einer cSCC-Primärerkrankung im Hals-Kopf-Bereich einen Anteilswert von 10,9 % für diejenigen mit einer Operation und Strahlentherapie.

Schritte 4c und 4d: Operation und nachfolgende Bestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen bzw. In-Transit-Metastasen

Für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko unter denjenigen mit Lymphknotenmetastasen (Schritt 3c) und denjenigen mit In-Transit-Metastasen (Schritt 3d) geht der pU davon aus, dass 47,4 % der Betroffenen eine Operation gefolgt von einer Bestrahlung erhalten haben (433 bis 599 [Schritt 4c] bzw. 127 [Schritt 4d] Patientinnen und Patienten).

Für die Berechnung des Anteilswertes zieht der pU erneut die Publikation von Hillen et al. [7] heran. Demnach erhielten 54 Studienteilnehmende eine Operation mit Strahlentherapie oder Radiochemotherapie unter 114 Studienteilnehmenden mit metastasierter Erkrankung (Lymphknotenmetastasen und / oder Fernmetastasen).

Schritt 5: Summe der Ergebnisse aus den Schritten 4a bis 4d

Der pU bildet die Summe aus den Patientenzahlen der Schritte 4a bis 4d und erhält als Ergebnis eine Anzahl von 784 bis 1612 Patientinnen und Patienten.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,03 % [3,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 691 bis 1419 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Trotz Unsicherheiten und gegenläufiger Effekte ist dies insbesondere auf die in Schritt 1 zu niedrig angesetzte Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses (ICD-10-Code C44) zurückzuführen. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Inzidenz C44 (Sonstige bösartige Neubildungen der Haut) im Jahr 2024

Der pU zieht für die Schätzung der Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses (ICD-10-Code C44) altersstandardisierte Raten pro 100 000 Personen heran. Die alte Europastandardbevölkerung [10] weist deutlich höhere Anteile in jüngeren Altersgruppen bzw. deutlich

geringere Anteile in älteren Altersgruppen auf als die aktuelle Bevölkerung in Deutschland [3]. Durch die Altersverteilung der Neuerkrankungen gemäß dem Diagnosecode C44 (Auftreten eher bei älteren Personen) ist davon auszugehen, dass sich dieser Unterschied in den Gesamtinzidenzraten niederschlägt. Dies ist auch daran zu erkennen, dass die rohen Inzidenzraten in dem vom pU herangezogenen RKI-Bericht fast doppelt so hoch sind wie die altersstandardisierten Inzidenzraten [2].

Während der pU beim Diagnosecode C44 von einer jährlichen Inzidenz in Höhe von 118 499 Neuerkrankungen ausgeht, wird die geschätzte Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses im Jahr 2023 im aktuellen RKI-Bericht mit 242 820 Neuerkrankungen ausgewiesen [11].

Es ist anzumerken, dass sowohl im aktuellen RKI-Bericht aus dem Jahr 2025 als auch in dem vom pU herangezogenen RKI-Bericht aus dem Jahr 2023 darauf hingewiesen wird, dass die Schätzung der Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebs insgesamt mit einer größeren Unsicherheit verbunden ist als Ergebnisse für andere Krebsdiagnosen [2,11]. Insgesamt ist jedoch davon auszugehen, dass die Neuerkrankungszahlen deutlich höher liegen als vom pU ausgewiesen.

Zu den Schritten 2b bis 2d: Patientinnen und Patienten mit Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen

Der pU ermittelt die Anteilswerte der unteren Grenze der Schritte 2b, 2c sowie den Anteilswert von Schritt 2d anhand der Publikation von Haug et al. [4]. Dieser ist ein medianer Follow-up-Zeitraum von 36,5 Monaten zu entnehmen. Hierbei ist jedoch anzunehmen, dass innerhalb dieses Zeitraumes nicht alle Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose in Vorjahren umfasst werden, die im Betrachtungsjahr ein Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen erleiden. So lässt sich der S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Version 2.0 (2022) [12] entnehmen, dass beispielsweise Lokalrezidive in 83 % der Fälle innerhalb von 3 Jahren nach Primärdiagnose auftreten und erst nach 6 Jahren nicht mehr. Daher wird für Patientinnen und Patienten eine Nachbeobachtungszeit von 5 oder mehr Jahren empfohlen [12].

Bei Schritt 2b (Auftreten von Lokalrezidiven) ist andererseits beim Anteilswert der oberen Grenze (16,9 %) zu berücksichtigen, dass dieser u. a. auf einer Studienpopulation basiert, deren cSCC eine Tumordicke von mindestens 3 mm aufweisen musste [6]. Der pU überträgt den Anteilswert jedoch auf cSCC-Neuerkrankte (Schritt 2a) ohne eine solche Einschränkung. Etwa die Hälfte der betrachteten Studienpopulation wies zu Studienbeginn eine Tumordicke ≥ 6 mm auf [6]. Eine erhöhte Tumordicke – in der S3-Leitlinie wird eine histologische Tumordicke > 6 mm genannt – geht jedoch einher mit einem erhöhten Risiko für ein Lokalrezidiv [12]. Insgesamt ergibt sich für die Anteilsspanne von Schritt 2b Unsicherheit.

Zu den Schritten 3a bis 3d: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Die vom pU betrachteten Faktoren für ein hohes Rezidivrisiko (Auftreten von Lokalrezidiven, extrakapsuläre Ausbreitung des Tumors, eine perineurale Invasion, das Auftreten von In-Transit-Metastasen sowie eine T4-Läsion, i. e. Tumorgroße T4 gemäß der Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen [TNM]) entsprechen weitgehend den in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Cemiplimab [1] genannten Kriterien.

Zum hohen Rezidivrisiko unter denjenigen mit Lymphknotenmetastasen (Schritt 3c) ist jedoch Folgendes anzumerken: Der pU operationalisiert ein hohes Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen über das Vorliegen einer extrakapsulären Ausbreitung der Erkrankung. In der Fachinformation von Cemiplimab (Abschnitt 5.1) wird neben der extrakapsulären Ausbreitung u. a. eine Beteiligung von ≥ 3 Lymphknoten als weiteres nodales Risikokriterium genannt, worauf der pU in seiner Herleitung nicht eingeht. Dies führt zu Unsicherheit.

Weitere Unsicherheiten bei der Übertragbarkeit von Anteilswerten

In den Schritten 2b, 2c, 2d und 3a (Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf ein Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen entwickeln sowie Patientinnen und Patienten mit cSCC-Neuerkrankung und hohem Risiko) überträgt der pU die Anteilswerte auf cSCC-Neuerkrankte (Schritt 2a), unter denen sich auch Patientinnen und Patienten befinden, die bereits bei Diagnose Lymphknotenmetastasen oder In-Transit-Metastasen aufweisen sowie solche mit Fernmetastasen.

Einzelne Anteilswerte auf Basis der Publikation von Leus et al. (Obergrenze der Schritte 2c, 3a, 4a und 4b – siehe Abschnitt II 1.3.1) sowie der Anteilswert für ein hohes Rezidivrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen (operationalisiert über das Auftreten einer extranodalen Ausbreitung; Schritt 3c) auf Basis der Publikation von Costantino et al. (2025) beziehen sich abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet auf eine Studienpopulation mit cSCC beschränkt auf den Kopf-Hals-Bereich [5,8]. Auch wenn dies die häufigste Tumorlokalisation darstellt [11], ist unklar, inwiefern die Anteilswerte übertragbar sind auf Patientinnen und Patienten mit cSCC ohne Einschränkung der Tumorlokalisation, was in den Obergrenzen der eben genannten Schritte zu Unsicherheit führt.

Es ergeben sich weitere Unschärfen in den vom pU herangezogenen Anteilswerten, die zu Unklarheiten bei der Übertragbarkeit führen. Beispielsweise umfasst der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit In-Transit-Metastasen (Schritt 2d) zusätzlich jene mit Satellitenmetastasen [4]. Ebenso ist auf den Anteilswert der unteren Grenze (9,2 %) der Schritte 4a und 4b auf Basis der Publikation von Hillen et al. für Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose oder Lokalrezidiv, die jeweils eine Operation und Bestrahlung erhielten,

hinzuweisen, der anhand einer Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittener Erkrankung erhoben wurde.

Zu den Schritten 4c und 4d: Operation und nachfolgende Bestrahlung bei Patientinnen und Patienten mit Lymphknotenmetastasen bzw. In-Transit-Metastasen

Gemäß G-BA wird für die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet entweder von einer R0-Resektion oder von einem vollständigen radiologischen Ansprechen ausgegangen. Der Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit Operation und Bestrahlung unter denjenigen mit Metastasen (Schritte 4c und 4d) umfasst jedoch auch solche, die zusätzlich eine systemische Antitumorthérapie erhielten [7]. Es ist davon auszugehen, dass in diesem Zuge nicht für alle vom pU eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine kurative Therapie infrage kommt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen [9].

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Laut pU ist eine valide Vorhersage über wesentliche Änderungen hinsichtlich der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre nicht möglich. Gründe hierfür sind laut pU unklare Angaben zu zuletzt berichteten Trends der cSCC-Inzidenz bzw. des nicht melanotischen Hautkrebs in der von ihm gesichteten Literatur [2,13,14].

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung ^b	691–1419	Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. Trotz Unsicherheiten und gegenläufiger Effekte ist dies insbesondere auf die zu niedrig angesetzte Inzidenz des nicht melanotischen Hautkrebses (ICD-10-Code C44) zurückzuführen.
a. Angabe des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat für Cemiplimab die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- beobachtendes Abwarten

Der pU gibt an, dass die Kosten für beobachtendes Abwarten nicht bezifferbar sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu beobachtendem Abwarten in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cemiplimab entsprechen der Fachinformation [1].

Demnach kann Cemiplimab bis zu einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen verabreicht werden. Dabei erfolgt die intravenöse Gabe entweder in 3-wöchigen Zyklen, wofür der pU korrekt 16 Zyklen ansetzt. Alternativ erfolgt die Gabe zunächst für die Dauer von 12 Wochen in einem 3-wöchigen Zyklus gefolgt von 6-wöchigen Zyklen. Hierfür setzt der pU korrekt eine Gesamtzahl von 10 Zyklen an.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Cemiplimab entsprechen der Fachinformation [1].

Demnach liegt die empfohlene Dosis von Cemiplimab im Behandlungsmodus mit 3-wöchigen Zyklen bei 350 mg und im Behandlungsmodus mit 6-wöchigen Zyklen bei 700 mg.

II 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 01.11.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Cemiplimab setzt der pU in Übereinstimmung mit der Fachinformation [1] Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Infusionstherapie gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) an. Es können jedoch weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, beispielsweise für die regelmäßige Überwachung verschiedener Laborparameter, die sich aus der Fachinformation ergeben [1] und die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [15].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Cemiplimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 66 301,56 € bis 66 951,36 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Zubereitungen. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, für die der pU die Kosten nicht veranschlagt.

Für beobachtendes Abwarten gibt der pU korrekt an, dass die Kosten nicht bezifferbar sind.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung	65 218,56	83,00–132,80	1000,00–1600,00	66 301,56–66 951,36	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es können weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, für die der pU die Kosten nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
beobachtendes Abwarten	siehe oben	nicht bezifferbar				Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu Versorgungsanteilen. Er beschreibt, dass es gegenwärtig keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des cSCC nach einer Operation gefolgt von einer Bestrahlung gibt. Des Weiteren erläutert der pU, dass Cemiplimab laut Fachinformation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert ist [1].

Aufgrund der adjuvanten Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet geht der pU davon aus, dass Cemiplimab im ambulanten Bereich angewendet wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Regeneron. LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 17.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: 12421-0002. G2L2W2. 2025.
4. Haug K, Breuninger H, Metzler G et al. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Study of 1,399 Tumors. J Invest Dermatol 2020; 140(10): 1968–1975. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.01.035>.
5. Leus AJG, Haisma MS, Terra JB et al. Age-related Differences in Tumour Characteristics and Prognostic Factors for Disease Progression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Acta Derm Venereol 2022; 102: adv00652. <https://doi.org/10.2340/actadv.v101.347>.
6. Kaufhold M, Asadi S, Ghoreishi Y et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk Factors: Are Current Criteria Still Valid? A Retrospective, Monocenter Analysis. Life (Basel) 2025; 15(8). <https://doi.org/10.3390/life15081257>.
7. Hillen U, Leiter U, Haase S et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. Eur J Cancer 2018; 96: 34–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.075>.
8. Costantino A, Pace GM, Zimello C et al. Impact of Extranodal Extension in Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. Head Neck 2025. <https://doi.org/10.1002/hed.28251>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 - Stand: 26. März 2025. 2025.
10. Eurostat. Revision of the European Standard Population; Report of Eurostat's task force [online]. 2013 [Zugriff: 28.01.2026]. URL: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA-13-028-EN.PDF.pdf/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e8fa09b3f8f?t=1414782757000>.

11. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 – 2023 [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?blob=publicationFile).
12. Awmf. Leitlinie (Langversion) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. 2022.
13. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N et al. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13(8): 788–797. <https://doi.org/10.1111/ddg.12690>.
14. Eisemann N, Waldmann A, Geller AC et al. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. J Invest Dermatol 2014; 134(1): 43–50. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.304>.
15. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01 Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).