

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom,
lokal fortgeschritten oder metastasiert)

Vom 20. Januar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 7. Dezember 2021 (BAnz AT 04.02.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cemiplimab gemäß dem Beschluss vom 20. Januar 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Cemiplimab

Beschluss vom: 20. Januar 2022

In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2021):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Januar 2022):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

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

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-97) und dem Addendum (A21-161) sofern nicht anders indiziert.

Studie R2810-ONC-1620: einarmige, offene und multizentrische Phase-II-Studie

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 17. Februar 2020

Mortalität

Endpunkt	Cemiplimab	
	laBCC+ mBCC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Gesamtüberleben^a (ergänzend dargestellt)		
	112	25,7 [25,7; n.b.] 17 (15,2)

Morbidität

Endpunkt	Cemiplimab			
	laBCC		mBCC	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i> [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate (ORR)^a (ergänzend dargestellt)				
	84	24 (28,6) [19,2; 39,5]	28	6 (21,4) [8,30; 40,95]

Endpunkt	Cemiplimab	
	laBCC	
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen (%)</i>
Klinisches Ansprechen gesamt^b		
Anzahl der Patientinnen und Patienten	81 ^c	24 (30)

Anzahl der Läsionen (N _L)	109 ^c	31	
Klinisches Ansprechen nach Läsionsgröße^b			
Kategorie 1 (> 50 mm)			
Anzahl der Patientinnen und Patienten	31 ^d	7 (23)	
Anzahl der Läsionen (N _L)	47 ^d	12	
Kategorie 2 (≤ 50 mm)			
Anzahl der Patientinnen und Patienten	39 ^e	17 (44)	
Anzahl der Läsionen (N _L)	51 ^e	19	
Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß ERIVANCE)		Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß R2810-ONC-1620)	Läsionsgröße im Verlauf (MW)
Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße^b			
Kategorie 1 (N = 7; N_L = 12; minimale Läsionsgröße: 54,4 mm^f; maximale Läsionsgröße: 96,97 mm)			
Stufe 1: Komplette Remission der Läsion(en) um 100 % und Elimination der Ulzeration(en)		CR: n = 1 PR: n = 6	Patientenebene ^g : <i>Studienbeginn: 96,4 mm bei Ansprechen: 58,7 mm Reduktion: 39,1 %</i>
n = 1			
Stufe 2: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)			
n = 5			Läsionsebene: <i>Studienbeginn: 56,3 mm bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 %</i>
Stufe 3: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en), aber fortbestehende Ulzeration(en) <i>oder</i> keine/ geringe Reduktion der Läsion(en) um < 30 %, aber Elimination der Ulzeration(en)			
n = 1			

Kategorie 2 (N = 17; N_L = 19; minimale Läsionsgröße: 8,56 mm; maximale Läsionsgröße: 46,39 mm)		
Stufe 1: Komplette Remission der Läsion(en) um 100 % und Elimination der Ulzeration(en)	CR: n = 8 PR: n = 9	Patientenebene ^g : <i>Studienbeginn: 30,5 mm bei Ansprechen: 10,7 mm Reduktion: 64,8 %</i>
n = 8		
Stufe 2: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)		
n = 7		Läsionsebene: <i>Studienbeginn: 27,3 mm bei Ansprechen: 9,6 mm Reduktion: 64,8 %</i>
Stufe 3: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en), aber fortbestehende Ulzeration(en) <i>oder</i> keine/ geringe Reduktion der Läsion(en) um < 30 %, aber Elimination der Ulzeration(en)		
n = 2		

Endpunkt	Cemiplimab	
	laBCC + mBCC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>
Progressionsfreies Überleben (PFS)^a (ergänzend dargestellt)		
	112	13,1 [8,3; 21,3] 55 (49,1)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
		Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
		Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cemiplimab	
	laBCC + mBCC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Unerwünschte Ereignisse gesamt^a (ergänzend dargestellt)		
	132	125 (94,7) [89,4; 97,8]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^a (ergänzend dargestellt)		
	132	42 (31,8) [24,0; 40,5]
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)^a (ergänzend dargestellt)		
	132	59 (44,7) [36,0; 53,6]
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^a (ergänzend dargestellt)		
	132	17 (12,9) [7,7; 19,8]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse^a (ergänzend dargestellt)		
Immunreaktionen ≥ Grad 3	132	15 (11,4) [6,5; 18,0]
Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2	132	4 (3,0) [0,8; 7,6]
Allergische Reaktionen ≥ Grad 2	132	1 (0,8) [0,0; 4,1]
Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI3K-Inhibitor	132	0
^a Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers vom 16.07.2021 ^b Daten aus dem Addendum des IQWiG vom 21.12.2021 ^c Informationen für 3 Patientinnen und Patienten fehlend; klinisches Ansprechen für 20 Läsionen bei 17 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar. ^d Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 3 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar. ^e Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 6 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar. ^f bei Kategorie 1 Angabe der minimalen Läsionsgröße für Läsionen > 50 mm, einzelne Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Zielläsionen < 50 mm; die kleinste Zielläsion für Patientinnen und Patienten in Kategorie 1 war 22,24 mm groß. ^g Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zielläsionen je Patientin oder je Patient)		
Verwendete Abkürzungen:		

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; ICR = unabhängiges zentrales Review; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; vs. = versus

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

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

ca. 80 – 150 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

ca. 3 – 5 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cemiplimab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Basalzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Cemiplimab zur Verfügung gestellt werden:

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Cemiplimab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

und

- b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	74 660,27 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17,4	1 235,40 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Januar 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken