

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: kutanes
Plattenepithelkarzinom, nach Resektion und
Strahlentherapie, adjuvante Therapie)

Vom 4. Juni 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	12
5.1	Stellungnahme der Regeneron GmbH	12
5.2	Stellungnahme der SUN Pharmaceuticals Germany GmbH.....	40
5.3	Stellungnahme des vfa	50
5.4	Stellungnahme der ADO/DKG	54
5.5	Stellungnahme der DGHO, DGHNO	66

D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	107

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1293/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 09.07.2026 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0&year=2026&edition=BAnz+AT+09.07.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Dezember 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Cemiplimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. März 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. Mai 2026 übermittelt. Am 28. Mai 2026 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version des Addendums übermittelt. Diese Version 1.1 vom 28. Mai 2026 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 15. Mai 2026.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: kutanes Plattenepithelkarzinom, nach Resektion und



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: kutanes Plattenepithelkarzinom, nach Resektion und Strahlentherapie, adjuvante Therapie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cemiplimab
- **Handelsname:** Libtayo
- **Therapeutisches Gebiet:** Plattenepithelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Regeneron GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-12-15-D-1275

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.03.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.04.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 569,68 kB)

Modul 2

(PDF 408,68 kB)

Modul 3

(PDF 1.014,90 kB)

Modul 4

(PDF 4,26 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 1.709,86 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1293/>

16.03.2026 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 646,39 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (Libtayo)

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab:

Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Oktober 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.03.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,63 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 249,94 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.04.2026
 - Mündliche Anhörung: 27.04.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.04.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cemiplimab - 2025-12-15-D-1275*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.04.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.04.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.08.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.05.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. April 2026 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Cemiplimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Regeneron GmbH	07.04.2026
SUN Pharmaceuticals Germany GmbH	05.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.04.2026
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie / Deutsche Krebsgesellschaft	07.04.2026
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO)*	08.04.2026

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Regeneron GmbH						
Fr. Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Frohnert	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Struck	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Heitzig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
SUN Pharmaceuticals Germany GmbH						
Hr. Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Helf	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie / Deutsche Krebsgesellschaft						
Hr. Prof. Dr. Weichenthal	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Leiter-Stöpke	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie (DGHNO)						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Cemiplimab/LIBTAYO®
Stellungnahme von	Regeneron GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. März 2026 wurde im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Nutzenbewertung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo®) veröffentlicht. Cemiplimab im neuen Anwendungsgebiet „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, cSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung“ (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die Auswahlkriterien) wurde am 17.11.2025 von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen [1; 2]. Cemiplimab ist die erste Therapie zur adjuvanten Behandlung des Hochrisiko-cSCC In der adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-cSCC nach kurativem Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung) bestand bis zur Zulassung von Cemiplimab eine erhebliche Versorgungslücke, da lediglich beobachtendes Abwarten zur Verfügung stand. Der Programmed Death 1 (PD-)1-Inhibitor Cemiplimab ist die erste zugelassene, immunonkologische Therapie zur Vermeidung von Rezidiven nach potenziell kurativer lokoregionärer Behandlung in einem Hochrisikokollektiv. Damit ist sie die einzige evidenzbasierte Behandlungsoption, welche die zentralen Therapieziele der Patienten erfüllt. Cemiplimab zeigt statistisch signifikante Vorteile beim	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
krankheitsfreien Überleben (DFS), der Freiheit von lokoregionären und Fernrezidiven sowie der Zeit bis zur Folgetherapie und schließt damit eine bedeutende Versorgungslücke. Tatsächlich ist Cemiplimab die einzige Therapieoption, die nachweislich das Rezidivrisiko signifikant reduziert. Die Ergebnisse der pivotalen C-POST-Studie zeigen zudem, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Visuelle Analogskala (EQ-5D-3L VAS) während der Behandlung erhalten bleibt. Darüber hinaus weist Cemiplimab ein etabliertes und handhabbares Sicherheitsprofil auf. Cemiplimab ist seit 2019 für die Behandlung von verschiedenen onkologischen Indikationen (cSCC, Basalzellkarzinom, nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom und Zervixkarzinom) zugelassen und ist somit weitreichend im klinischen Versorgungsalltag bekannt. Mit der Zulassungserweiterung von Cemiplimab steht Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach vorangegangener, potenziell kurativer Behandlung erstmalig eine wirksame Therapie zur Vermeidung von Rezidiven zur Verfügung. Cemiplimab zeigt eine umfassende Wirksamkeit hinsichtlich einer Vermeidung von Rezidiven Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abwarten“ wurde anhand der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie C-POST bewertet. Es werden zwei Datenschnitte im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt: der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 sowie der von der EMA angeforderte und bewertungsrelevante 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 [3]. Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die adjuvante Behandlung mit Cemiplimab über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 48 Wochen effektiv und langfristig der Entstehung von Rezidiven bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC nach potenziell kurativer Therapie – bestehend aus Operation und Bestrahlung – vorbeugt und damit den kurativen Therapieanspruch erfüllt. Das Hazard Ratio (HR) und dessen 95 %-Konfidenzintervall (KI) des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (DFS) zum 2. Datenschnitt (07. April 2025) zeigt, dass das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, unter Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 64,6 % reduziert werden konnte (HR [95%-KI]: 0,354 [0,229; 0,548]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv oder Tod war nach einer medianen Beobachtungsdauer von 30 Monaten zum 2. Datenschnitt im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht und betrug bei beobachtendem Abwarten 48,5 Monate. Dieser Vorteil zugunsten von Cemiplimab spiegelte sich in beiden Ausprägungen des Rezidivs wider, die das DFS umfasst: Das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv konnte um 77,8 % reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,222 [0,114; 0,433]; $p < 0,0001$) und das Risiko	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für ein Fernrezidiv um 62,6 % (HR [95%-KI]: 0,374 [0,190; 0,738]; p = 0,0031). Die Ergebnisse werden zusätzlich durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt, welche den Endpunkt DFS inklusive der Sekundärtumoren darstellt. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses war bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, signifikant verlängert. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zeigen einen erheblichen, statistisch signifikanten Effekt mit einem um 20,3 % verringerten Risiko von Cemiplimab (n = 59 (28,2 %)) gegenüber beobachtendem Abwarten (n = 100 (48,5 %)) für das Auftreten eines DFS-Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,462 [0,334; 0,641]; p < 0,0001), was die Konsistenz und anhaltende Dauer der Ergebnisse unterstreicht. Darüber hinaus konnte die adjustierte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm zum 2. Datenschnitt im Vergleich zu beobachtendem Abwarten reduziert werden (Rate Ratio [95%-KI]: 1,661 [0,950; 2,904]; p-Wert = 0,0748). Das Auftreten von Sekundärtumoren ist ein wichtiger Endpunkt in onkologischen klinischen Studien, da sie wesentliche Informationen über die Langzeitriskien für Krebspatienten ermöglicht. Besonders das Auftreten von multiplen Sekundärtumoren ist schwierig zu therapieren, da Operationen als auch die Strahlentherapeutische Intervention durch die oft flächengroße Ausdehnung der Sekundärtumoren nur begrenzt möglich ist [4; 5]. Von daher ist die simultane Reduktion, besonders von multiplen Sekundärtumoren durch die Gabe von Cemiplimab in der Adjuvanz von großer Bedeutung. In der Auswertung der C-POST zu den Sekundärtumoren konnte gezeigt werden, dass im Placebo-Arm bei einem Patienten bis zu 43 Sekundärtumoren gemessen wurden, im Cemiplimab-Arm war die höchste Anzahl 11 Sekundärtumoren. Gerade	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine solch hohe Zahl an Sekundärtumoren bedeutet für den zumeist alten Patienten eine ansonsten hohe Belastung durch wiederkehrende Intervention in Form von OP und Radiation. Von daher ist die Reduktion der Sekundärtumoren von zentraler Bedeutung. Sie leisten einen maßgeblichen Beitrag zur Optimierung der Langzeitprognose und zur Erhaltung der Lebensqualität von Patienten mit Hautkrebs. Die C-POST-Studie bietet die höchste Evidenzstufe und bildet die Patientenpopulation adäquat ab Die Auswahl der Risikofaktoren zur Klassifizierung des Hochrisiko-cSCC in der pivotalen C-POST-Studie wurde gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifizierung vorgenommen und ist in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext sowohl in der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) als auch in den europäischen Leitlinien der European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) abgebildet [6-9]. Die EMA bewertet die Ein- und Ausschlusskriterien der C-POST-Studie als angemessen und repräsentativ für Patienten im Anwendungsgebiet [1]. Es wird daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der C-POST-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Die in der C-POST-Studie verwendeten Hochrisiko-Kriterien umfassen nodale Erkrankung mit extrakapsulärer Extension (ECE) und/oder ≥ 3 positiven Lymphknoten, In-Transit-Metastasen (ITM), T4-Tumoren, perineurale Invasion (PNI) sowie rezidivierendes cSCC mit zusätzlichen Risikomerkmale. Diese Risikofaktoren sind in den verschiedenen nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien etabliert und dienen nicht nur der Einschätzung des Rezidiv- und	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Metastasierungsrisikos, sondern spielen auch eine zentrale Rolle bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens und der Nachsorgeplanung. Zusammenfassend entsprechen die Einschlusskriterien der C-POST-Studie hinsichtlich Operation und Strahlentherapie dem etablierten Versorgungsstandard und den aktuellen Leitlinienempfehlungen, was für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität spricht. Auf Basis der signifikanten Ergebnisse und klinisch relevanten Schwellenschwerte sieht Regeneron GmbH weiterhin einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Mit Cemiplimab steht Patienten im Anwendungsgebiet die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die nach Operation und Bestrahlung eine Immuntherapie zur Vermeidung von Rezidiven nach vorangegangener, potenziell kurativer, lokoregionärer Behandlung in einem Hochrisikokollektiv ermöglicht. Dem gegenüber steht ein günstiges Sicherheitsprofil. Die unter Cemiplimab auftretenden Nebenwirkungen sind überwiegend reversibler Natur, klinisch beherrschbar und aus vorangegangenen zugelassenen Anwendungsgebieten bekannt. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis unterstreicht somit den erheblichen Zusatznutzen von Cemiplimab für Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach vorangegangener, potenziell kurativer Behandlung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 27 S. 38 I. 14 S. 25 I.32 S. 43	1. Der 2. Datenschnitt wurde von der EMA angefordert und ist bewertungsrelevant. Er deckt den Hochrisikozeitraum ausreichend ab. Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung die Ergebnisse des 1. Datenschnittes (04. Oktober 2024) heran in der Annahme, dass der 2. Datenschnitt nicht von der EMA angefordert wurde: <i>IQWiG: „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.“</i> <i>IQWiG: „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.“</i> <i>IQWiG: „Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte zum einen den</i>	Aus den Tragenden Gründen, S. 6, S. 7 f., sowie S. 12 f.: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Begründung: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie C-POST vorgelegt. Die Studie C-POST ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie, verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor eine Operation sowie eine kurativ intendierte postoperative Strahlentherapie abgeschlossen haben. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllten gemäß Einschlusskriterien mindestens 1 der folgenden Kriterien für ein Hochrisiko-CSCC: Lymphknotenbefall (nodale Erkrankung), in-transit-Metastasen, T4-Läsion (Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor), perineurale Invasion oder Lokalrezidiv. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die Strahlentherapie musste mit einer Mindeststrahlendosis von 50 Gray (Gy), innerhalb von 4 bis 6

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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.“</i> <u>Position Regeneron GmbH:</u> Der 2. Datenschnitt wurde von der EMA angefordert und ist damit bewertungsrelevant Der 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 wurde nach Aufforderung der EMA erhoben und ist für die Nutzenbewertung unmittelbar bewertungsrelevant. Bereits im Rahmen des Pre-Submission Meetings im Februar 2025 – noch vor Einreichung der Typ-II-Variation – forderte die EMA aktualisierte DFS-Ergebnisse mit zusätzlicher Nachbeobachtungszeit an, um die Langfristigkeit des klinischen Nutzens in der beantragten Indikation weiter zu belegen [3; 10]. Die Nachbeobachtungsdauer zu beiden Datenschnitten deckt den Hochrisikozeitraum ab	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. In die Studie wurden insgesamt 415 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 209) oder Placebo (N = 106) randomisiert. Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie C-POST entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Die Studie wurde im Juni 2019 begonnen und wird an 166 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 04.10.2024 und vom 07.04.2025 vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse nach 89 DFS Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen) dar. Bei dem 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (59 % von 165 Ereignissen). Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Dossier an, dass der 2. Datenschnitt in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen, einschließlich der im Stellungnahmeverfahren

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die mediane Nachbeobachtung von 24 Monaten (1. Datenschnitt) bzw. 30 Monaten (2. Datenschnitt) deckt den in der S3-Leitlinie definierten Hochrisikozeitraum vollständig ab. Gemäß AWMF-Leitlinie treten ca. 69 % der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und 84 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf [6]. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts wurden 88,7 % der Patienten ≥ 12 Monate nachbeobachtet – dies ist von entscheidender Bedeutung, da die meisten DFS-Ereignisse bereits innerhalb der ersten 12 Monate der Nachbeobachtung auftreten, womit der kritische Zeitraum mit dem höchsten Rezidivrisiko erfasst ist. Beobachtungsdauer seit Primärdiagnose übersteigt die berichtete Nachbeobachtungszeit und reduziert verbleibende Unsicherheiten Bei der Bewertung der Beobachtungsdauer ist zu berücksichtigen, dass die in der C-POST-Studie berichtete Beobachtungszeit ab Randomisierung erfasst wird – die tatsächliche Dauer seit Primärdiagnose ist jedoch erheblich länger. Alle Patienten hatten vor Randomisierung bereits eine kurative Behandlung bestehend aus makroskopischer Resektion des Hochrisiko-cSCC sowie eine postoperative Bestrahlung abgeschlossen (siehe Abbildung 1). Die mediane Zeit vom Abschluss der Bestrahlung bis zur Randomisierung betrug 1,3 Monate [11; 12].	bereitgestellten Dokumente, ist ersichtlich, dass weitere Daten gefordert wurden, jedoch wurde kein konkreter Datenschnitt beziehungsweise Zeitpunkt einer solchen aktualisierten Analyse definiert. Es wird jedoch nicht von einer ergebnisgesteuerten Durchführung des 2. Datenschnitts ausgegangen. Somit werden für den Beschluss aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 herangezogen. [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> [...] Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dem Endpunkt neue CSCC-Läsionen nicht als Rezidivereignis. Ein Auftreten eines neuen primären Tumors bedeutet jedoch, 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 neuer CSCC-Läsionen

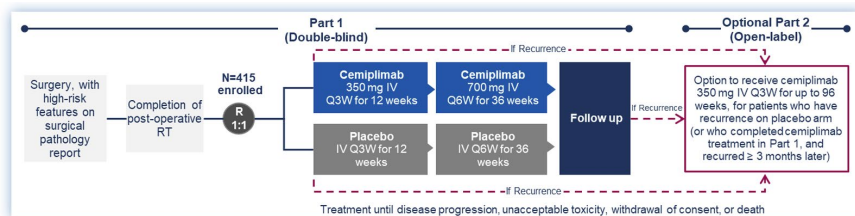


Abbildung 1: Schematische Darstellung der C-POST-Studie aus dem CSR der Studie entnommen [12]

Unter Berücksichtigung des Zeitraums von der Primärdiagnose über Operation und Bestrahlung bis zur Randomisierung ergibt sich zusammen mit der medianen Nachbeobachtung von 30 Monaten zum 2. Datenschnitt eine tatsächliche Beobachtungsdauer seit Primärdiagnose, die über die berichtete Nachbeobachtungszeit hinausgeht und den in der AWMF-Leitlinie definierten Hochrisikozeitraum vollständig abdeckt [6; 11].

Die geschätzte ereignisfreie Wahrscheinlichkeit (Estimated Event-Free Probability) bestätigt die Langfristigkeit des Behandlungseffektes eindrücklich: Nach 48 Monaten bleiben 80,6 % (95%-KI: 72,2; 86,7) der Patienten im Cemiplimab-Arm frei von DFS-Ereignissen, verglichen mit lediglich 61,9 % (95%-KI: 53,3; 69,4) im Placebo-Arm. Dies bedeutet, dass unter adjuvanter Therapie mit Cemiplimab etwa 4 von 5 Patienten auch nach vier Jahren rezidivfrei bleiben - ein klinisch hochrelevanter Unterschied gegenüber beobachtendem Abwarten. Ebenfalls zeigt die Kaplan-Meier Kurve zum DFS in Modul 4A eine frühe Trennung der Behandlungsarme, welche über die gesamte Nachbeobachtungsdauer erhalten bleibt.

Insgesamt sind die Ergebnisse beider Datenschnitte (04. Oktober 2024 und 07. April 2025) konsistent und bestätigen die Langfristigkeit der Effekte. Zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt traten lediglich acht weitere DFS-Ereignisse auf, was die ausreichende Aussagekraft bereits nach dem 1. Datenschnitt

sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen zum DFS unter Berücksichtigung neu auftretender Tumore vor.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalysen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren.

[...]

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie C-POST für den Vergleich von Cemiplimab gegenüber Placebo vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bestätigt. Die Ergebnisse des Endpunkts Rezidive können daher als robust und stabil angesehen werden. Die Ergebnisse der pivotalen Studie wurden auch von der EMA als klinisch relevant für Patienten im Anwendungsgebiet bewertet. Die europäische Zulassungsbehörde hat somit die vorliegende Datenbasis unter Berücksichtigung des 2. Datenschnitts als ausreichend für eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung erachtet [1]. Auch die präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigen stabile DFS-Ergebnisse für beide Datenschnitte. Der langfristige Behandlungseffekt von Cemiplimab hinsichtlich einer Vermeidung von Rezidiven stellt somit einen nachhaltigen klinischen Nutzen für die Patienten dar. Am 03. März 2026 wurde eine weitere Auswertung der Ergebnisse zum DFS nach einer medianen Beobachtungsdauer von 41 Monaten erhoben, welche den konsistenten Behandlungseffekt von Cemiplimab bestätigen. Zu diesem Zeitpunkt waren 111 DFS-Ereignisse aufgetreten, was der ursprünglich präspezifizierten Anzahl von 107 DFS-Ereignissen für die zweite Interimsanalyse entspricht und somit einen vergleichbaren Zeitrahmen für die Bewertung darstellt. Die Auswertungen und Kaplan-Meier Plots zum DFS können dem Addendum der Stellungnahme entnommen werden [13]. Die Ergebnisse für das DFS zeigen weiterhin einen deutlichen Vorteil zugunsten von Cemiplimab: Im Cemiplimab-Arm traten bei 37 Patienten (17,7 %) DFS-Ereignisse auf, verglichen mit 74 Patienten (35,9 %) bei beobachtendem Abwarten (HR [95%-KI]:	Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten. In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen einen deutlichen Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine hohe Anzahl von frühen Zensurierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil für Cemiplimab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In der Gesamtbetrachtung steht dem Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ein Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	0,403 [0,270; 0,602]). Obwohl diese Analysen rein deskriptiver Natur sind, da die konfirmatorische Testung bereits mit der Primäranalyse abgeschlossen wurde, bestätigen sie die Robustheit und Langfristigkeit des Behandlungseffekts von Cemiplimab in der adjuvanten Therapie des Hochrisiko-cSCC [13]. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden. Somit stellt die Vermeidung von Rezidiven und die damit einhergehende Vermeidung belastender Folgebehandlungen ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Cemiplimab ist die erste und einzige adjuvante Therapie, die dieses Therapieziel bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC nachweislich erreicht und damit einen klinisch bedeutsamen Fortschritt in der Versorgung dieser Patientenpopulation darstellt.	Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an frühen Zensierungen lässt sich das Ausmaß der Verbesserung im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes nicht sicher quantifizieren. Der große Unterschied zwischen den Behandlungsarmen stellt jedoch den Effekt nicht infrage. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um eine Quantifizierung des Ausmaßes der erzielten Verbesserung zu ermöglichen. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Im Ergebnis wird für Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Resektion und Strahlentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2028 befristet, weil weitere klinische Daten insbesondere zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben erwartet werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 35 – 36 S. 46 – 47	2. Die Folgetherapien entsprechen einer leitliniengerechten klinischen Praxis. Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung weitere Fragen zum Einsatz von Folgetherapien in der Zulassungsstudie: <i>IQWiG: „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.“</i> <u>Position Regeneron GmbH:</u> Part 2 der Studie gewährleistet ethisch gebotenen Zugang zu wirksamer Therapie für alle Patienten Die Möglichkeit des Übergangs in Part 2 der C-POST-Studie stellt eine ethische Maßnahme dar, um allen Patienten nach Auftreten eines Rezidivs Zugang zu einer wirksamen Therapie zu ermöglichen. Die Tatsache, dass zum 2. Datenschnitt vorrangig Patienten aus dem Arm mit beobachtendem Abwarten in Part 2 teilnehmen (Cemiplimab: 3 (1,4 %) vs. beobachtendes Abwarten: 51 (24,8 %)), unterstreicht vielmehr die Wirksamkeit von Cemiplimab in Part 1. Die deutlich geringere Anzahl an Rezidiven im Cemiplimab-Arm	Aus den Tragenden Gründen, S. 7, sowie S. 12 f.: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in der Studie C-POST ein sekundärer Endpunkt und als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(22 (10,5 %) vs. 64 (31,1 %) bei beobachtendem Abwarten zum 2. Datenschnitt) zeigt, dass die adjuvante Therapie das primäre Therapieziel – die Vermeidung von Rezidiven und damit verbundenen, belastenden Folgebehandlungen – erfolgreich adressiert. Differenzierte Folgetherapien im Cemiplimab-Arm belegen adäquate Therapiesteuerung Im Cemiplimab-Arm erfolgte eine differenzierte Folgetherapie entsprechend der AWMF-Leitlinienempfehlungen: die wenigen Patienten im Cemiplimab-Arm, die nach Rezidiv eine systemische Folgetherapie außerhalb von Part 2 erhielten, wurden überwiegend mit Chemotherapie oder Cetuximab-haltigen Therapien behandelt, was den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie nach Progress unter PD-1-Blockade entspricht [6]. Die in der C-POST-Studie eingesetzten Folgetherapien entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie und der EADO, wonach bei Eignung für eine Systemtherapie in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor eingesetzt werden sollte [6; 9]. Patienten mit Rezidiv nach kurativer Erstbehandlung bilden ein heterogenes Kollektiv, weshalb die Auswahl einer geeigneten Folgetherapie individuell durch den behandelnden Arzt in enger Abstimmung mit dem Patienten erfolgt. Dabei spielen das Muster des Rezidivs, das Ausmaß der Tumorausbreitung sowie die persönliche Situation der betroffenen Person eine entscheidende Rolle. In der C-POST-Studie traten bei 10 (4,8 %) Patienten im Cemiplimab-Arm und 26 (12,6 %) Patienten im Beobachtungs-Arm Rezidive auf.	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie C-POST für den Vergleich von Cemiplimab gegenüber Placebo vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten. In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen einen deutlichen Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine hohe Anzahl von frühen Zensurierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil für Cemiplimab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE.

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patienten im Placebo-Arm Fernrezidive auf und bei jeweils 8 (3,8 %), sowie 35 (17,0 %) der Patienten lokoregionäre Rezidive. Lokale Rezidive der Haut und ITM wurden bei 6 Patienten in der Cemiplimab-Gruppe und bei 15 Patienten in der Placebo-Gruppe festgestellt. Diese unterschiedlichen Arten der Rezidive heben die Heterogenität in der Erkrankung und somit auch Behandlung hervor. Eine standardisierte Behandlung für alle Patienten ist somit aufgrund der Heterogenität des Krankheitsverlaufs weder möglich noch klinisch sinnvoll. Die Kritik, dass keine detaillierten Angaben zu den Entscheidungskriterien vorliegen, erkennt, dass die Therapieentscheidung gemäß S3-Leitlinie möglichst in einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen sollte – eine individuelle, patientenzentrierte Entscheidung, die nicht durch starre Protokollvorgaben ersetzt werden kann. Insgesamt beachten und folgen die Folgetherapien in der C-POST-Studie den Leitlinienempfehlungen, was in die Bewertung entsprechend einfließen sollte.	In der Gesamtbetrachtung steht dem Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ein Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an frühen Zensurierungen lässt sich das Ausmaß der Verbesserung im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes nicht sicher quantifizieren. Der große Unterschied zwischen den Behandlungsarmen stellt jedoch den Effekt nicht infrage. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um eine Quantifizierung des Ausmaßes der erzielten Verbesserung zu ermöglichen. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Im Ergebnis wird für Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Resektion und Strahlentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2028 befristet, weil weitere klinische Daten insbesondere zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben erwartet werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 27 S. 38 I. 41 – I. 42 S. 52 – S. 53	3. Die Ergebnisse zur Sicherheit bestätigen das bekannte und handhabbare Sicherheitsprofil Das IQWiG fragt in der Nutzenbewertung Auswertungen zu Therapieabbrüchen auf SOC- und PT-Ebene sowie Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt an: <i>IQWiG: „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.“</i> <u>Position Regeneron GmbH:</u> Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE): Vollständige Daten auf SOC- und PT-Ebene belegen bekanntes und handhabbares Sicherheitsprofil Die vom IQWiG kritisierte fehlende Darstellung der Therapieabbrüche auf Ebene der System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) Ebene für den 1. Datenschnitt wird hiermit durch Nachreichung der vollständigen Daten in Tabelle 14.3.1.2.6 des Addendums zur Stellungnahme adressiert. Die entsprechenden Therapieabbrüche nach SOC und PT für den 2. Datenschnitt sind in dem Abschnitt 4.3.1.3.1.8 in Modul 4A dargestellt.	Aus den Tragenden Gründen, S. 9 f.: <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...] <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i> Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i> Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten. <i>Spezifische UE</i> <i>Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten. <i>Hypothyreose (PT, UEs)</i>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Therapieabbruchrate unter Cemiplimab zum 1. Datenschnitt betrug 20 (9,8 %) vs. 3 (1,5 %) (siehe Tabelle 1) unter beobachtendem Abwarten, wobei die häufigsten zum Abbruch führenden UE auf SOC-Ebene <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i> mit 2,0 % und auf PT-Ebene <i>Alaninaminotransferase erhöht</i> mit 1,5 % waren. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass unter beobachtendem Abwarten die häufigsten Therapieabbrüche aufgrund des SOC <i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i> (3 [1,5 %]) auftraten gegenüber Cemiplimab (1 [0,5 %]) [13]. Diese Ereignisse entsprechen dem bekannten und etablierten Sicherheitsprofil von Cemiplimab aus bereits zugelassenen Indikationen und lassen sich in der Regel gut bewältigen [2]. Die EMA bestätigt, dass die pivotale Studie keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil ergab [1]. Somit stellen die UE die Wirksamkeit nicht in Frage.	Für den spezifischen UE Hypothyreose (PT, UEs) liegt im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Cemiplimab ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegt im Detail ein Nachteil für Cemiplimab vor. In der Gesamtschau werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

Tabelle 1: Therapieabbrüche in der C-POST Studie zum 1. Datenschnitt

C-POST Safety-Population 1. Datenschnitt SOC PT	Behandlungsarm	
	Cemiplimab (N=205)	Beobach- tendes Abwarten ^a (N=204)
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte	20 (9,8 %)	3 (1,5 %)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (2,0 %)	0
Immunvermittelte Dermatitis	1 (0,5%)	0
Pemphigoid	1 (0,5%)	0
Ausschlag	1 (0,5%)	0
Hautabszess	1 (0,5%)	0
Untersuchungen	3 (1,5 %)	0
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,5 %)	0
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (1,0 %)	0
Blutalkalische Phosphatase erhöht	2 (1,0 %)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5 %)	0
Endokrine Erkrankungen	2 (1,0 %)	0
Nebennieren Insuffizienz	2 (1,0 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0 %)	0
Kolitis	1 (0,5 %)	0
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,5 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und	2 (1,0 %)	0

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				
	Knochenerkrankungen			
	Arthralgie	1 (0,5 %)	0	
	Myositis	1 (0,5 %)	0	
	Herzerkrankungen	1 (0,5 %)	0	
	Myokarditis	1 (0,5 %)	0	
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5 %)	0	
	Ermüdung	1 (0,5 %)	0	
	Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5 %)	0	
	Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,5 %)	0	
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5 %)	0	
	Harnwegsinfektion	1 (0,5 %)	0	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5 %)	0	
	Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,5 %)	0	
	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)	
	Dedifferenziertes Liposarkom	1 (0,5 %)	0	
Akute myeloische Leukämie	0	1 (0,5 %)		

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1"> <tr> <td>Hepatozelluläres Karzinom</td><td>0</td><td>1 (0,5 %)</td></tr> <tr> <td>Neubildung der Lunge bösartig</td><td>0</td><td>1 (0,5 %)</td></tr> <tr> <td>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</td><td>1 (0,5 %)</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Akute Nierenschädigung</td><td>1 (0,5 %)</td><td>0</td></tr> </table> In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Ein Patient wird nur einmal gezählt, wenn mehrere Ereignisse desselben SOC/PT auftreten. Für SOC wird die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC werden PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 Subgruppenergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen konsistenten Behandlungseffekt ohne Hinweis auf Effektmodifikation Die Subgruppenergebnisse zum Gesamtüberleben können sowohl dem Anhang 4-G (S. 1307 - 1376) entnommen werden als auch dem beigelegten Addendum (S. 22 – 90). Insgesamt sind zum 1. Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 12 (5,7 %) Todesfälle im Cemiplimab-Arm und 13 (6,3 %) Todesfälle bei beobachtendem Abwarten aufgetreten [13]. Um einen statistischen Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen anhand eines Tests vorzunehmen wurden die Subgruppenanalysen durchgeführt, sobald jede	Hepatozelluläres Karzinom	0	1 (0,5 %)	Neubildung der Lunge bösartig	0	1 (0,5 %)	Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5 %)	0	Akute Nierenschädigung	1 (0,5 %)	0	
Hepatozelluläres Karzinom	0	1 (0,5 %)												
Neubildung der Lunge bösartig	0	1 (0,5 %)												
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5 %)	0												
Akute Nierenschädigung	1 (0,5 %)	0												

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Subgruppe ≥ 10 Patienten umfasste und bei binären Daten und Überlebenszeiten ≥ 10 Ereignissen in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Lediglich der Effektmodifikator Abstammung weist die ausreichende Anzahl an Patienten und Ereignissen für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt auf. Für die entsprechende Subgruppenanalyse des Effektmodifikators konnte kein positiver oder negativer Behandlungseffekt für die entsprechenden Patientengruppen identifiziert werden [13]. Auch die Ergebnisse des 2. Datenschnitts in Modul 4A bestätigen, dass keine potenziellen Effektmodifikatoren vorliegen, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen. Keine Verzerrung durch progressionsbezogene UE Das IQWiG stellt in der Nutzenbewertung Rückfragen zur Exklusion progressionsbezogener UE in den Auswertungen zur Sicherheit, insbesondere hinsichtlich des UE <i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i>: <i>IQWiG: „In der Studie C-POST sollten Ereignisse, die eindeutig auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, gemäß Studienprotokoll von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt 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 [...]. Dies betrifft insbesondere das UE</i>	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Plattenepithelkarzinom der Haut. Notwendig wären Auswertungen, in denen die Ereignisse der Progression der Grunderkrankung nicht enthalten sind.“</i> <u>Position Regeneron GmbH:</u> Progressionsbezogene UE sind in den Auswertungen zur Sicherheit in C-POST exkludiert In den im Dossier und in den Studienunterlagen vorgelegten Analysen zur Sicherheit sind progressionsbezogene UE exkludiert. Das vom IQWiG benannte UE <i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i> bezieht sich nicht auf Rezidive des primären Tumors, sondern auf Sekundärtumore. Diese Sekundärtumore sind gemäß Studienprotokoll klar von Krankheitsrezidiven des Primarius abgegrenzt: Es handelt sich um neue invasive cSCC-Läsionen, die nicht mit dem primären HR-cSCC in Verbindung stehen und z.B. aufgrund chronisch UV-geschädigter Haut oder der Exposition anderweitiger Noxen oder auch in Hautarealen mit Feldkanzerisierung neu entstehen können [11]. Darüber hinaus trat das UE <i>Plattenepithelkarzinom der Haut</i> unter Cemiplimab sogar numerisch seltener auf als unter beobachtendem Abwarten (17 [8,3 %] vs. 20 [9,8 %], 2. Datenschnitt), was die Wirksamkeit von Cemiplimab bei der Prävention von Rezidiven und Sekundärtumoren unterstreicht und gegen eine Verzerrung durch progressionsbezogene Ereignisse spricht. Die adjustierte jährliche	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rate von Sekundärtumoren konnte im Cemiplimab-Arm im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sogar reduziert werden (Rate Ratio [95-%-KI]: 1,661 [0,950; 2,904]; 0,0748). Weiterhin wurden schwere immunvermittelte UE als Adverse events of special interest (AESI) anhand einer präspezifizierten Liste identifiziert. Die Dossiererstellung erfolgte noch unter Verwendung der bis zum 17. November 2025 gültigen Modulvorlagen, das Dossier wurde aber nach Inkrafttreten der Änderung der Verfahrensordnung vom 17. Juli 2025 eingereicht. Nach Abstimmung mit dem G-BA wurden in Modul 4 die Änderungen gemäß der neuen Modulvorlage vorgenommen. Demnach enthält es nicht die Ergebnisdarstellung der AESI. Diese können den Studienunterlagen entnommen werden. Die vollständigen Sicherheitsdaten der C-POST-Studie bestätigen, dass das Sicherheitsprofil von Cemiplimab in der adjuvanten Behandlung des Hochrisiko-cSCC dem bekannten und etablierten Sicherheitsprofil aus bereits zugelassenen Indikationen entspricht, wobei die beobachteten UE durch die langjährige klinische Erfahrung bekannt und in der Regel gut therapierbar sind.	

Literaturverzeichnis

Hinweis: Die Quellen 3, 11 und 12 sind als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse zu betrachten.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Extension of indication variation assessment report: Cemiplimab.
2. Regeneron GmbH 2025. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand : 17. November 2025.
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. Responses to D90 list of questions Major Objection Libtayo.
4. Aggarwal, I., Puyana, C., Chandan, N., Jetter, N. & Tsoukas, M. 2024. Field Cancerization Therapies for the Management of Actinic Keratosis: An Updated Review. *Am J Clin Dermatol*, 25, 391–405.
5. Cox, C., Brown, S., Walpole, E., Roy, E., Dousset, L., Ladwa, R. & Khosrotehrani, K. 2025. Immune Checkpoint Inhibitors in Field Cancerization and Keratinocyte Cancer Prevention. *JAMA Dermatol*, 161, 383–90.
6. AWMF 2022. Leitlinie (Langversion) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut.
7. NCCN. 2025. NCCN Guideline Squamous Cell Skin Cancer.
8. Queirolo, P., Cinquini, M., Argenziano, G., Bassetto, F., Bossi, P., Boutros, A., Clemente, C., de Giorgi, V., Del Vecchio, M., Patuzzo, R., Pennachiole, E., Peris, K., Quaglino, P., Reali, A., Zalaudek, I. & Spagnolo, F. 2024. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO open*, 9, 103005.
9. Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., van Akkooi, A., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Dummer, R., Fargnoli, M. C., Forsea, A. M., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W. J., Lallas, A., Leiter, U., Malvehy, J., del Marmol, V., Moreno-Ramirez, D., Pellacani, G., Peris, K., Saiag, P., Tagliaferri, L., Trakatelli, M., Ioannides, D., Vieira, R., Zalaudek, I., Arenberger, P., Eggermont, A. M. M., Röcken, M., Grob, J.-J. & Lorigan, P. 2023. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment–Update 2023. *European Journal of Cancer*, 193.
10. European Medicines Agency (EMA) 2025. MEETING MINUTES Rapporteur Pre-submission meeting – Study R2810-ONC-1788
11. Regeneron GmbH 2019. Clinical Study Protocol: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ADJUVANT CEMIPILIMAB VERSUS PLACEBO AFTER SURGERY AND RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA.
12. Regeneron GmbH 2025. Cemiplimab (LIBTAYO®) PRIMARY ANALYSIS CLINICAL STUDY REPORT.
13. Regeneron GmbH 2026. Addendum zu Modul 4A zum Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo). Stand: 07.04.2026.



Regeneron GmbH – Pettenkoferstr. 18 – D-80336 München

Gemeinsamer Bundesausschuss
Jörg Niemann
Abteilung Arzneimittel

Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

München, den 30.04.2025

Ergänzende Stellungnahme zur mündlichen Anhörung – Cemiplimab (LIBTAYO®) zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms (cSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (2025-12-15-D-1275)

Sehr geehrter Herr Niemann,
Sehr geehrte Damen und Herren,

wir bedanken uns für den guten Austausch und die fachliche Diskussion im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Cemiplimab gemäß § 35a SGB V am 27.04.2026.

Anknüpfend daran möchten wir die folgenden drei zentralen Aspekte weiter einordnen.

1. Bewertungsrelevanz des 2. Datenschnitts

Die EMA hat im Rahmen des Pre-submission Meetings im Februar 2025 deutlich gemacht, dass zusätzlich zum 1. Datenschnitt aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für eine Erteilung der Zulassung benötigt würden. Das Protokoll des Meetings vom 20.02.2025 dokumentiert diese Anforderung und ist diesem Schreiben als Nachweis beigelegt.

Zur zeitnahen Erfüllung dieser erwarteten Anforderung hat Regeneron im April 2025 den 2. Datenschnitt durchgeführt. Im September 2025 forderte die EMA in der *List of Questions* - entsprechend dem erwarteten Verlauf des Verfahrens - weitere Daten zu DFS-Ereignissen mit längerer Nachbeobachtungszeit an:

*„Considering the present median follow-up in the pivotal study and the expected temporal pattern of recurrence of patients with cSCC, the MAH is **requested** to provide DFS results with longer follow-up from a planned update including subgroup analyses to further inform on clinical benefit in the proposed indication.“ (Quelle: EMA LoQ 2025, s. Anhang)*

Da Regeneron infolge des Pre-Submission Meetings bereits auf ein entsprechendes Major Objection vorbereitet war, konnten die geforderten Daten zeitnah bereitgestellt werden.

Durch die umgehende Beantwortung des Major Objections auf Basis des 2. Datenschnitts war es der EMA möglich, die Zulassung ohne Verzögerungen bereits im November 2025 zu erteilen.

Die Zulassung der EMA erfolgte unter Berücksichtigung des primären Datenschnitts von Oktober 2024 sowie des 2. Datenschnitts von April 2025.

2. Daten-Snapshot von März 2026

Nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung des IQWiG am 16.03.2026 wurde von Regeneron ein nicht geplanter Daten-Snapshot für den Endpunkt DFS durchgeführt. Ziel dieses Snapshots war es, die Aussagesicherheit des DFS im 1. und 2. Datenschnitt durch ergänzende DFS-Ergebnisse nach einer längeren Beobachtungsdauer zu untermauern.

Die mit der Stellungnahme nachgereichten Ergebnisse zu DFS basieren auf dem aktuellen Auszug der Datenbank vom 03.03.2026 und entstammen keinem formalen Datenbankschluss. Zum Zeitpunkt des Snapshots waren 111 DFS-Ereignisse aufgetreten.

Die Durchführung vollumfassender statistischer Analysen des Daten-Snapshots entsprechend der Anforderungen der Nutzenbewertung war im Zeitrahmen der Stellungnahme technisch nicht möglich. Wir können die vollständigen Analysen bis zum 3. Juli 2026 vorlegen. Uns ist bewusst, dass dieses Datum außerhalb des AMNOG-Verfahrens liegt. Wir würden uns freuen mit Ihnen in den Dialog zu treten, um gemeinsam zu evaluieren, ob es Möglichkeiten geben könnte, diese Daten - falls aus Ihrer Sicht erforderlich - im Nutzenbewertungsverfahren dennoch zu berücksichtigen.

3. Finaler Datenschnitt

Auf regulatorischer Ebene wurde mit der EMA vereinbart, dass der Studienreport mit dem finalen Datenschnitt am 31. Juli 2028 übermittelt wird. Diese Zusage ist im Schreiben an die EMA vom 26.01.2026 dokumentiert und ist als Anhang beigefügt.

Alle Datenschnitte nach dem ersten präspezifizierten Datenschnitt sind deskriptiver Natur. Wie bereits in der Anhörung erläutert wurde mit dem 1. Datenschnitt die primäre Hypothese bestätigt. Aufgrund dessen ist eine weitere Hypothesentestung im Rahmen der Studie nicht vorgesehen.

Zusammenfassend untermauern sowohl die Ergebnisse des für die EMA durchgeführten vollständigen 2. Datenschnitts als auch die Ergebnisse des im Rahmen der Stellungnahme durchgeführten Daten-Snapshots für DFS die signifikanten Ergebnisse des 1. Datenschnitts:

Cemiplimab reduziert bei Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, signifikant um 68,1 % (1. Datenschnitt) bzw. um 64,6 % (2. Datenschnitt).

Damit schließt Cemiplimab eine Versorgungslücke in der betroffenen Patientengruppe, indem es dazu beiträgt, die kurative Situation zu bewahren und ein Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern.

Mit freundlichen Grüßen

Electronically signed by: Stéphanie
Briswalter
Reason: I Approve this document
Date: Apr 30, 2026 12:53:50 GMT
+2

Stéphanie Briswalter

Stéphanie Briswalter
Sr. Director Market Access DACH
Regeneron GmbH | Pettenkoferstr. 18 | 80336 München

5.2 Stellungnahme der SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	01. April 2026
Stellungnahme zu	Cemiplimab/Libtayo
Stellungnahme von	SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. März 2026 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo®) gemäß §35a SGB V (1). Der Wirkstoff wurde am 17. November 2025 von der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (cutaneous square cell carcinoma, cSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 für Auswahlkriterien) zugelassen. Es bestehen weitere zugelassene Anwendungsgebiete für Cemiplimab, wobei die erstmalige Zulassung durch die EMA am 28. Juni 2019 erfolgte (2,3). Die SUN Pharmaceuticals Germany GmbH (nachfolgend: SUN Pharma) nimmt Stellung zur der Nutzenbewertung des IQWiG.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.14	Behandlungsdauer mit Cemiplimab und mediane Nachbeobachtungszeit der C-POST Studie deckt Hochrisikozeitraum nach Beendigung der Therapie mit Cemiplimab hinreichend ab <u>Anmerkung des IQWiG:</u> „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	Aus den Tragenden Gründen, S. 6, S. 7 f., sowie S. 12 f.: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Begründung: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie C-POST vorgelegt. Die Studie C-POST ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie, verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor eine Operation sowie eine kurativ intendierte postoperative Strahlentherapie abgeschlossen haben. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllten gemäß Einschlusskriterien mindestens 1 der folgenden Kriterien für ein Hochrisiko-CSCC: Lymphknotenbefall (nodale Erkrankung), in-transit-Metastasen, T4-Läsion (Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor), perineurale Invasion oder Lokalrezidiv. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einen den Hochrisikozeitraum abdecken und zum anderen auch hinreichend lange über das Ende der Therapie hinausgehen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. In der vorliegenden Indikation treten gemäß S3-Leitlinie die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auf, weshalb für diesen Zeitraum eine intensivierte Nachsorge empfohlen wird. Die Beobachtungsdauern für die Patientinnen und Patienten in der Studie C-POST, die bis zum Datenschnitt kein DFS-Ereignis aufweisen, liegen nicht vor, lassen sich aber näherungsweise anhand folgender Angaben einordnen: Die maximale mögliche Beobachtungsdauer für die zuerst randomisierte Person betrug etwa 64 Monate. Die minimale mögliche Beobachtungsdauer für die zuletzt randomisierte Person betrug etwa 2 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die gesamte Studiendauer betrug zwar 24 Monate, jedoch sind somit 50 % der Patientinnen und Patienten kürzer beobachtet worden. Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung nach dem Ende der maximal 48-wöchigen adjuvanten Therapie mit Cemiplimab bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ohne DFS-Ereignis nicht hinreichend lang ist, um sicher das Auftreten von Rezidiven nach dem Absetzen der Therapie ausschließen zu können. [...]"	oder 1 aufweisen. 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. In die Studie wurden insgesamt 415 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 209) oder Placebo (N = 106) randomisiert. Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie C-POST entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Die Studie wurde im Juni 2019 begonnen und wird an 166 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 04.10.2024 und vom 07.04.2025 vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse nach 89 DFS Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen) dar. Bei dem 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (59 % von 165 Ereignissen). Der pharmazeutische

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position SUN Pharma:</u> Publizierte Daten zu Rezidivraten des cSCC mit hohem Rezidivrisiko weisen darauf hin, dass die meisten Rezidive in der Regel innerhalb der ersten 12 Monate auftreten. Diese Patientinnen und Patienten werden initial mit Operation und anschließender Radiotherapie behandelt und erleiden dennoch häufig früh ein Rezidiv (4,5). Die Gesamtbehandlungsdauer von Cemiplimab in Part 1 der pivotalen C-POST Studie beträgt 48 Wochen, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase. Diese beginnt, sobald ein Rezidiv auftritt oder das Studienende erreicht wurde. Die maximal 48-wöchige Behandlungsdauer plus die sich anschließende Nachbeobachtungszeit kann die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs um das Vierfache übersteigen (6). Infolgedessen ist aus Sicht von SUN Pharma anzunehmen, dass die Nachbeobachtungszeit der Patientinnen und Patienten der C-POST Studie hinreichend lange ist, um die Mehrheit der Rezidive zu erfassen und der Therapieeffekt von Cemiplimab keine verzögernde, sondern verhindernde Wirkung aufweist.	Unternehmer gibt im Dossier an, dass der 2. Datenschnitt in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen, einschließlich der im Stellungnahmeverfahren bereitgestellten Dokumente, ist ersichtlich, dass weitere Daten gefordert wurden, jedoch wurde kein konkreter Datenschnitt beziehungsweise Zeitpunkt einer solchen aktualisierten Analyse definiert. Es wird jedoch nicht von einer ergebnisgesteuerten Durchführung des 2. Datenschnitts ausgegangen. Somit werden für den Beschluss aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 herangezogen. [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> [...] Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dem Endpunkt neue CSCC-Läsionen nicht als Rezidivereignis. Ein Auftreten eines neuen primären Tumors bedeutet jedoch, dass die

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 neuer CSCC-Läsionen sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen zum DFS unter Berücksichtigung neu auftretender Tumore vor. Insgesamt liegt für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalysen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. [...]

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		2.1.5 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie C-POST für den Vergleich von Cemiplimab gegenüber Placebo vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten.

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen einen deutlichen Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil für Cemiplimab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In der Gesamtbetrachtung steht dem Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ein Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an frühen Zensierungen lässt sich das Ausmaß der Verbesserung im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes nicht sicher quantifizieren. Der große Unterschied zwischen den Behandlungsarmen stellt jedoch den

Stellungnehmer: SUN Pharmaceuticals Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Effekt nicht infrage. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um eine Quantifizierung des Ausmaßes der erzielten Verbesserung zu ermöglichen. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Im Ergebnis wird für Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Resektion und Strahlentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2028 befristet, weil weitere klinische Daten insbesondere zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben erwartet werden.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant). Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 2205. Stand: 12.03.2026. Verfügbar unter: [A25-155 - Cemiplimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0](#) [Zugriff am 01.04.2026].
2. Regeneron GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Cemiplimab (Libtayo®) Modul 2. Stand: 12.12.2025. Verfügbar unter: [2025 12 12 Modul2 Cemiplimab.pdf](#) [Zugriff am 01.04.2026].
3. European Medicines Agency (EMA). Libtayo: EPAR – Product information. Annex I Summary of Product Characteristics. Stand: 12.12.2025. Verfügbar unter: [Libtayo, INN-cemiplimab](#) [Zugriff am 01.04.2026].
4. Brewster, A.M., Lee J.J., Clayman G.L., Clifford J.L., Reyes M.J.T.N., Zhou X., Sabichi A.L., Strom S.S., Collins R., Meyers C.A. und Lippman S.M. (2007). Randomized trial of adjuvant 13-cis- retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma, in: Journal of Clinical Oncology, 25(15), p. 1974-1978. DOI: 10.1200/JCO.2006.05.9873. Verfügbar unter: [Randomized Trial of Adjuvant 13-cis-Retinoic Acid and Interferon Alfa for Patients With Aggressive Skin Squamous Cell Carcinoma | Journal of Clinical Oncology](#) [Zugriff am 01.04.2026].
5. Porceddu S.V., Bressel M., Poulsen M.G., Stoneley A., Veness M.J., Kenny L.M., Wratten C., Corry J., Cooper S., Fogarty G.B., Collins M., Collins M.K., Macann A.M.J., Milross G.C., Penniment M.G., Lio H.Y., King M.T., Panizza B.J. und Rischin D. (2018). Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. DOI: [10.1200/JCO.2017.77.0941](#). Verfügbar unter: [Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial | Journal of Clinical Oncology](#) [Zugriff am 01.04.2026].
6. Regeneron GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Cemiplimab (Libtayo®) Modul 4 A. Stand: 12.12.2025. Verfügbar unter: [2025 12 12 Modul4A Cemiplimab.pdf](#) [Zugriff am 01.04.2026]

5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	07.04.2026
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2026 eine Nutzenbewertung zu Cemiplimab (Libtayo) von Regeneron GmbH veröffentlicht. Cemiplimab ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da zum jetzigen Zeitpunkt keine geeigneten Daten vorlägen, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte vorzunehmen. In der vom Hersteller vorgelegten randomisierten kontrollierten Studie deckte laut IQWiG die Beobachtungsdauer den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung einer Therapie mit Cemiplimab nicht hinreichend ab. Der Hersteller beansprucht dagegen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und verweist dabei unter anderem auf einen statistisch signifikanten Vorteil beim krankheitsfreien Überleben.	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Pembrolizumab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der ADO/DKG

Datum	<< 25. März 2026>>
Stellungnahme zu	<< Cemiplimab 2025-12-15-D-1275 >>
Stellungnahme von	<< <i>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie / Deutsche Krebsgesellschaft</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) / Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dem Verfahren zur Nutzenbewertung geht es um den Einsatz des anti-PD-1 Antikörpers Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Das kutane Plattenepithelkarzinom weist zwar lediglich zu etwa 10 bis 12 Prozent eine Fernmetastasierung oder ein lokal fortgeschritten nicht-resektables Stadium auf, was aber durch seine relativ hohe Basisinzidenz dennoch zu einer relevant betroffenen Patientengruppe führt. Bisherige Therapieverfahren konnten einen fortschreitenden Verlauf meist nicht verhindern bzw. aufhalten und nicht nur die nachfolgende Mortalität, sondern auch die durch den lokal fortgeschrittenen Tumorbefall, häufig im KopfHalsbereich entstehende Morbidität bedeuten für Betroffene oftmals eine massive Krankheitsbelastung. Cemiplimab ist bereits zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms und gilt hier als Standardtherapie, da es sich in Deutschland um den einzigen in dieser Indikation zugelassenen PD-1 Inhibitor handelt (S3-Leitlinie 032/022OL, Schlüsselempfehlung 8.22). Die Zulassungserweiterung für die adjuvante Situation beruht auf den Daten der C-POST Studie (Rischin et al., NEJM 2025). Hier wurden Patienten	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) / Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossen, die wegen eines kutanen Plattenepithelkarzinoms mit definierten Hochrisikokriterien operiert und bestrahlt worden waren. Diese Patienten wurden dann randomisiert in einen Plazeboarm (n=206) oder einen Cemiplimab-Arm (n=209). Die primäre Analyse erfolgte nach einer medianen Nachbeobachtung von 24 Monaten und zeigte signifikante Vorteile zugunsten des Cemiplimab-Arms beim Rezidiv-freien Überleben (Hazard Ratio 0,32, $p < 0.001$) als auch beim Fernmetastasen-freien Überleben (Hazard Ratio 0,35). Neben der Fernmetastasierung spielen beim kutanem Plattenepithelkarzinom aber auch und besonders die zum Teil ausgedehnten und mit einer erheblichen Morbidität einhergehenden lokoregionären Rezidive eine erhebliche Rolle. Hier konnte im Behandlungsarm mit einer Hazard Ratio von 0,20 (95% KI 0,09-0,40) eine besonders hohe Wirksamkeit erzielt werden. Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 traten bei 23.9% der Patienten im Cemiplimab-Arm und bei 14.2% im Plazebo-Arm auf und bewegten sich im Rahmen der bekannten Nebenwirkungen der PD1-basierten Immuncheckpointblockade. Mit dieser Studie und der daraufhin erfolgten Zulassung ist aus unserer Sicht Cemiplimab jetzt die Standard-Therapie für Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom, die die in der Fachinformation spezifizierten Risikokriterien erfüllen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) / Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.14	Das IQWiG führt in seiner Analyse u.a. an, "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." Im Grundsatz ist die Argumentation hier, dass es bei den verbleibenden, "noch nicht aufgetretenen" Rezidiven eventuell zu einer Abschwächung des Effektes durch spätere Rezidive, die durch die stattgehabte Therapie nicht mehr so effektiv verhindert würden, kommen könnte. Wir teilen den Ansatz im vorliegenden Fall nicht, da der Effekt ein erhebliches Ausmaß hat und ein eventuell durch die Therapie nur verzögertes Auftreten der Rezidive sich zum gegebenen Datenschnitt in den Kaplan-Meier-Kurven zumindest andeuten müsste. Dies ist jedoch erkennbar nicht der Fall. Der Abstand zwischen den Überlebenskurven bleibt sowohl für das rezidivfreie Überleben (RFS)	Aus den Tragenden Gründen, S. 6, S. 7 f., sowie S. 12 f.: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Begründung: Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie C-POST vorgelegt. Die Studie C-POST ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie, verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor eine Operation sowie eine kurativ intendierte postoperative Strahlentherapie abgeschlossen haben. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllten gemäß Einschlusskriterien mindestens 1 der folgenden Kriterien für ein Hochrisiko-CSCC: Lymphknotenbefall (nodale Erkrankung), in-transit-Metastasen, T4-Läsion (Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor), perineurale Invasion oder Lokalrezidiv. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern

		Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. 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. In die Studie wurden insgesamt 415 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 209) oder Placebo (N = 106) randomisiert. Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie C-POST entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Die Studie wurde im Juni 2019 begonnen und wird an 166 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 04.10.2024 und vom 07.04.2025 vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse nach 89 DFS Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen) dar. Bei dem 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (59 % von 165 Ereignissen). Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Dossier an, dass der 2. Datenschnitt in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen, einschließlich der im Stellungnahmeverfahren bereitgestellten Dokumente, ist ersichtlich, dass weitere Daten gefordert wurden, jedoch wurde kein konkreter Datenschnitt beziehungsweise Zeitpunkt einer solchen aktualisierten Analyse
--	--	---

		definiert. Es wird jedoch nicht von einer ergebnisgesteuerten Durchführung des 2. Datenschnitts ausgegangen. Somit werden für den Beschluss aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 herangezogen. [...] <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> [...] <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> [...] Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dem Endpunkt neue CSCC-Läsionen nicht als Rezidivereignis. Ein Auftreten eines neuen primären Tumors bedeutet jedoch, 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 neuer CSCC-Läsionen sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen zum DFS unter Berücksichtigung neu auftretender Tumore vor. Insgesamt liegt für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalysen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2.
--	--	--

		Datenschnitts noch eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. [...] 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie C-POST für den Vergleich von Cemiplimab gegenüber Placebo vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten. In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen einen deutlichen Vorteil von Cemiplimab im
--	--	---

		Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil für Cemiplimab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In der Gesamtbetrachtung steht dem Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ein Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an frühen Zensierungen lässt sich das Ausmaß der Verbesserung im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes nicht sicher quantifizieren. Der große Unterschied zwischen den Behandlungsarmen stellt jedoch den Effekt nicht infrage. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um eine Quantifizierung des Ausmaßes der erzielten Verbesserung zu ermöglichen. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Im Ergebnis wird für Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Resektion und Strahlentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt.
--	--	--

		Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2028 befristet, weil weitere klinische Daten insbesondere zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben erwartet werden.
--	--	---

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) / Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	

	als auch für die Fernmetastasen und das lokoregionäre Rezidiv stabil, was einen verzögerten Effekt, der das Ergebnis nachhaltig nivellieren könnte, unwahrscheinlich macht. Die mediane Nachbeobachtungszeit beim 1. Datenschnitt ist 24 Monate. Wie in der S3-Leitlinie (Kapitel 9.1.3) zusammenfassend dargestellt treten ca. 80% der Rezidive in den ersten 2 Jahren auf. In einigen Publikationen wird sogar festgestellt, dass über 90% der Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre auftreten (Khan et al., 2018). Aus unserer Sicht ist eine Aussage mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten durchaus möglich; zudem trennt sich die Kaplan Meier Kurve zu diesem Datenschnitt sehr früh auf und zeigt nach 12, 24 und 36 Monaten konstant eine Differenz von 23% zwischen Cemiplimab- und Plazebo-Arm (Rischin et al., 2025). Zumal gilt diese Überlegung für die negativen Effekte, da die Behandlung auf ein Jahr begrenzt ist und späte Nebenwirkungen hier extrem selten werden. Untermauert wird diese Argumentation durch die stabile Darstellung der Behandlungseffekte zum zweiten eingereichten Datenschnitt. Hierzu stellt das IQWiG fest:	
--	--	--

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) / Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.13	"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." Wir möchten hier kommentieren, dass einerseits dies nicht die Einbeziehung in die Überlegungen zur Stabilität des Therapieeffektes ausschließen muß, der ja schließlich zu Zulassung führte und dem andererseits nach unserer Kenntnis auch dieser, von der EMA akzeptierte Datenschnitt zugrunde lag. Vorgeschlagene Änderungen: Es sollte in Bezug auf die Effektivität ein „Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ attestiert werden. Auch der bei der EMA eingereichte 2. Datenschnitt sollte bei der Betrachtung der Nachhaltigkeit des Effektes Berücksichtigung finden.	

Literaturverzeichnis

K Khan, R Mykula, R Kerstein, N Rabey, T Bragg, A Crick, S Heppell, P Budny, M Potter A 5-year follow-up study of 633 cutaneous SCC excisions: Rates of local recurrence and lymph node metastasis. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018 Aug;71(8):1153-1158.

Rischin D, Porceddu S, Day F, Brungs DP, Christie H, Jackson JE, Stein BN, Su YB, Ladwa R, Adams G, Bowyer SE, Otty Z, Yamazaki N, Bossi P, Challapalli A, Hauschild A, Lim AM, Patel VA, Walker JL, De Liz Vassen Schurmann M, Queirolo P, Cañueto J, Ferreira da Silva FA, Stratigos A, Guminski A, Lin C, Damian F, Flatz L, Taylor AE, Carr DR, Harris S, Kirtbaya D, Quereux G, Rutkowski P, Basset-Seguin N, Khushalani NI, Robert C, Ju H, Joseph C, Bansal S, Chen CI, Seebach F, Yoo SY, Lowy I, Goncalves P, Fury MG; C-POST Trial Investigators. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2025 Aug 21;393(8):774-785.

S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ Version 2.0 – Dezember 2022 AWMF-Registernummer: 032/022OL, gültig bis 20.12.2027

5.5 Stellungnahme der DGHO, DGHNO

Datum	7. April 2026
Stellungnahme zu	Cemiplimab
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
1. Zusammenfassung Dies ist das erste Verfahren einer frühen Nutzenbewertung beim kutanen Plattenepithelkarzinom (cSCC) in kurativer Intention. Cemiplimab (Libtayo®) ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG <table border="1"> <tr> <th></th><th>G-BA</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Subgruppen</th><th>ZVT</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>-</td><td>beobachtendes Verhalten</td><td>erheblich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> </table> Unsere Anmerkungen sind: • Standard in der adjuvanten Therapie von Pat. mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung ist abwartendes und beobachtendes Verhalten. • Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie C-Post. Hohes Rezidivrisiko wurde aufgrund nodaler und nicht-nodaler Faktoren definiert. • Die adjuvante Therapie wurde in Intervallen von zunächst 3, dann von 6 Wochen, und bis zu max. 48 Monaten durchgeführt.					G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	beobachtendes Verhalten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-	Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																			
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	beobachtendes Verhalten	erheblich	Hinweis	nicht belegt	-																		

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Cemiplimab führte gegenüber Placebo zu einer signifikanten Steigerung der Rate von krankheitsfreien Pat. - Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war unter Cemiplimab höher als im Placebo-Arm. Das Spektrum der Nebenwirkungen von Cemiplimab entspricht den bisherigen Erfahrungen. - Die Lebensqualität wurde durch Cemiplimab nicht signifikant beeinflusst. - In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 bei Arzneimitteln mit kurativem Therapieanspruch erhält Cemiplimab auf der Skala von A (hoch) bis C (niedrig) diese Bewertung: A Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab ist eine wirksame Option bei Pat. mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Gleichzeitig publizierte Daten der Studie KEYNOTE-630 mit einem negativen Ergebnis fordern zu einer stringenten Definition des hohen Rezidivrisikos und einer partizipativen Entscheidungsfindung im Rahmen des Shared-Decision-Making auf.	
2. Einleitung Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor. Er macht nach den Erhebungen des Robert-Koch-Instituts etwa ein Viertel der nicht-melanotischen Hautkrebsformen aus [1].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Das kutane Plattenepithelkarzinom hat ein relativ geringes Metastasierungsrisiko. Die Metastasierungsrate wird mit 4-5% angegeben [2]. Die Datenlage ist aufgrund des Fehlens prospektiver Studien mit hohen Patientenzahlen etwas unsicher. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine vertikale Tumordicke >6 mm, ein horizontaler Tumordurchmesser >20 mm, Entdifferenzierung, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Lippe oder Ohr, Immunsuppression.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
Standard ist die chirurgische Exzision, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Exzisionsrand <2mm, Infiltration der Perineuralscheide) wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Weniger als 10% der Pat. entwickeln ein fortgeschrittenes Karzinom, entweder lokal fortgeschritten oder metastasiert. Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom können lokal destruierend wachsen. Sie können zu erheblicher Krankheitsbelastung für die Pat., vor allem bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich, z. B. im Kopf-Hals-Bereich. Für die Therapie in der lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder des metastasierten Plattenepithelkarzinoms ist seit 2019 der Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab zugelassen. Cemiplimab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. Die Zulassung erfolgt auf der Basis einer Phase-II-Studie [3, 4]. Einen Standard für aktive Therapie in der adjuvanten Situation gibt es bisher nicht. Standard ist abwartendes und beobachtendes Verhalten [2]. Daten aus dem jetzt vorgelegten Dossier zur adjuvanten Therapie mit Cemiplimab sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Cemiplimab in der adjuvanten Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms <table><tr><th>Studie¹</th><th>Risikogruppe</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>KFÜ² RR³</th><th>ÜL⁴ RR³</th></tr><tr><td>C-POST [5], Dossier</td><td>cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung</td><td>Placebo</td><td>Cemiplimab</td><td>415</td><td>33,0 vs 13,9⁵ 0,42⁶ p < 0,0001</td><td>8,7 vs 5,7⁷ 0,68 n. s. ⁷</td></tr></table>	Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² RR ³	ÜL ⁴ RR ³	C-POST [5], Dossier	cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Placebo	Cemiplimab	415	33,0 vs 13,9 ⁵ 0,42 ⁶ p < 0,0001	8,7 vs 5,7 ⁷ 0,68 n. s. ⁷	
Studie ¹	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	KFÜ ² RR ³	ÜL ⁴ RR ³									
C-POST [5], Dossier	cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Placebo	Cemiplimab	415	33,0 vs 13,9 ⁵ 0,42 ⁶ p < 0,0001	8,7 vs 5,7 ⁷ 0,68 n. s. ⁷									

¹ N - Anzahl Pat.; ² KFÜ – krankheitsfreies Überleben, Rezidivrate in %; ³ HR - Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁴ ÜL – Gesamtüberleben, Todesfallrate in %; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁷ n. s. – nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat beobachtendes Verhalten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Leitlinien und der Beratung des G-BA seitens der Fachgesellschaften.	Aus den Tragenden Gründen S. 5: <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM NutzenV:</u> [...] Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Abs. 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegt eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO) vor.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt. In diesem Zusammenhang hat sich in der Therapiesituation eines kutanen Plattenepithelkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Bestrahlung gemäß der vorliegenden Evidenz bislang keine spezifische Standardtherapie etabliert. Auch die Fachgesellschaften führen in Ihrer schriftlichen Äußerung aus, dass es derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms der Haut nach Resektion und Strahlentherapie, einschließlich der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko, gibt. Standard sei abwartendes Verhalten. Entsprechend den Leitlinienempfehlungen ist in dieser Therapiesituation eine regelmäßige Nachsorge der Patientinnen und Patienten angezeigt.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor diesem Hintergrund wird für die vorliegende Therapiesituation das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie C-Post zum Vergleich von Cemiplimab versus Placebo. Die Studie war international, deutsche Zentren waren beteiligt. Hohes Rezidivrisiko wurden differenziert nach Kriterien des Primärtumors und/oder der Lymphknotenmetastasen - Lymphknotenmetastasen (nodal) - o >20 mm und/oder ≥ 3 positive Lymphknoten - o extrakapsuläres Wachstum - keine Lymphknotenmetastasen (nicht nodal) - o T4, mit Knocheninfiltration - o In-Transit-Metastasen - o perineurale Invasion	Aus den Tragenden Gründen S. 6: 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens [...] Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie C-POST vorgelegt. Die Studie C-POST ist eine noch laufende, multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie, verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanen Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko, welche zuvor eine Operation sowie eine

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	○ rezidiertes cSCC mit mindestens einem weiteren Merkmal: $\geq N2b$, $\geq T3$ (Durchmesser $>4\text{cm}$, niedrig differenziert <u>und</u> Durchmesser $\geq 20\text{ mm}$) Stratifikationsmerkmale waren Lokalisation, geographische Region, Hoch-Risiko-Kategorie (nodal vs nicht nodal), ECOG PS und Vorgeschichte einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Der Datenschnitt für das Dossier erfolgte am 7. April 2025. Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].	kurativ intendierte postoperative Strahlentherapie abgeschlossen haben. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllten gemäß Einschlusskriterien mindestens 1 der folgenden Kriterien für ein Hochrisiko-CSCC: Lymphknotenbefall (nodale Erkrankung), in-transit-Metastasen, T4-Läsion (Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor), perineurale Invasion oder Lokalrezidiv. Des Weiteren mussten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. 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. In die Studie wurden insgesamt 415 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Cemiplimab (N = 209) oder Placebo (N = 106) randomisiert.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Der durchgeführte Placebo-Vergleich in der Studie C-POST entspricht hinreichend einer Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beobachtendes Abwarten. Die Studie wurde im Juni 2019 begonnen und wird an 166 Studienzentren in Nordamerika, Südamerika, Australien, Asien und Europa durchgeführt. Im Dossier legt der pharmazeutischen Unternehmer Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 04.10.2024 und vom 07.04.2025 vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse nach 89 DFS Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen) dar. Bei dem 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (59 % von 165 Ereignissen). Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Dossier an, dass der 2. Datenschnitt in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde. Auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen, einschließlich der im Stellungnahmeverfahren bereitgestellten

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Dokumente, ist ersichtlich, dass weitere Daten gefordert wurden, jedoch wurde kein konkreter Datenschnitt beziehungsweise Zeitpunkt einer solchen aktualisierten Analyse definiert. Es wird jedoch nicht von einer ergebnisgesteuerten Durchführung des 2. Datenschnitts ausgegangen. Somit werden für den Beschluss aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 herangezogen.
	4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit kutanem Plattenepithelkarzinom. Allerdings ist der Krankheitsverlauf, auch im Rezidiv, in der Regel langsam. Dazu kommen sog. konkurrierende Faktoren. Z. B. ist die Rate an kutanen Plattenepithelkarzinomen bei Pat. mit CLL erhöht [6]. Das war in der Vergangenheit ein konkurrierender Faktor bei Analyse der Gesamtüberlebenszeit. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts lag die Todesfallrate im Kontroll- etwas höher als im Cemiplimab-Arm.	Aus den Tragenden Gründen S. 7: <u>Mortalität</u> Das Gesamtüberleben ist in der Studie C-POST ein sekundärer Endpunkt und als Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache definiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Krankheitsfreies Überleben Die krankheitsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Dieser Parameter ist definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod jeglicher Ursache oder Rezidiv. Nach kurativer Behandlung ist das Rezidiv ein belastendes, unerwünschtes Ereignis, weshalb das krankheitsfreie Überleben einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer Ereignisrate von auf, 13,9% vs 33,0%. Sowohl die Anzahl der lokoregionären Rezidive als auch der Fernrezidive wurde signifikant gesenkt.	Aus den Tragenden Gründen S. 7 ff.: <u>Morbidität</u> <i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes</i> Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen des Endpunktes Krankheitsfreies Überleben (DFS) vor, welche näherungsweise für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes herangezogen werden. 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

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		○ 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).

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		○ 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 pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei dem Endpunkt neue CSCC-Läsionen nicht als Rezidivereignis. Ein Auftreten eines neuen primären Tumors bedeutet jedoch, 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 neuer CSCC-Läsionen sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer Sensitivitätsanalysen zum DFS unter Berücksichtigung neu auftretender Tumore vor.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt liegt für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalysen, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten sowohl für die Ereignisrate als auch für die zeitabhängige Auswertung vor. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Wie beschrieben, mussten in der Studie C-POST alle Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Operation sowie adjuvante Strahlentherapie erhalten haben und die adjuvante Strahlentherapie wird 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

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		erfolgte R0-Resektion bedeutet somit nicht, dass sich die Patientinnen und Patienten vorliegend nicht mehr in einem kurativen Therapieansatz befinden. In der mündlichen Anhörung führen die klinischen Experten aus, dass hinsichtlich der postoperativen Strahlentherapie nach R1-Resektion eines kutanen Plattenepithelkarzinoms von einem kurativen Ansatz ausgegangen werden kann und dass sich diese Patientinnen und Patienten formell in einem Stadium der Tumorfreiheit befinden. Da von der vorliegenden Studie C-POST nur Patientinnen und Patienten mit R0- und R1 Resektion umfasst waren, kann somit davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zu Parametern des Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D-3L VAS erfasst. Hier zeigten sich in den Funktionsskalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.	Aus den Tragenden Gründen S. 9: <i>Lebensqualität</i> Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wird in der Studie C-POST mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Von den vorgelegten Auswertungen werden die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt. Für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich damit hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Cemiplimab.
	4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen Unerwünschte Ereignisse im Grad 3/4 traten häufiger im Cemiplimab- als im Kontrollarm auf, 25,4% vs 16,2%. Die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Profil von Cemiplimab. Eine Übersicht zeigt die Zusammenfassung aus der Erstpräsentation der Daten:	Aus den Tragenden Gründen S. 9 f.: <u>Nebenwirkungen</u> <i>Unerwünschte Ereignisse gesamt</i> Bei nahezu allen Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt. <i>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</i>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																											
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.																																																																																												
	Safety summary <table><tr><th></th><th colspan="2">Cemiplimab (N=205)</th><th colspan="2">Placebo (N=204)</th></tr><tr><td>Duration of exposure, median (range) weeks</td><td colspan="2">47.9 (3–52)</td><td colspan="2">47.7 (3–51)</td></tr><tr><td>TEAEs, regardless of attribution, n (%)</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td></tr><tr><td>Any</td><td>187 (91)</td><td>49 (24)</td><td>182 (89)</td><td>29 (14)</td></tr><tr><td>Serious</td><td>36 (18)</td><td>31 (15)</td><td>19 (9)</td><td>14 (7)</td></tr><tr><td>Led to treatment discontinuation</td><td>20 (10)</td><td>16 (8)</td><td>3 (1)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td>Led to death</td><td>2 (1)*</td><td>2 (1)*</td><td>2 (1)†</td><td>2 (1)†</td></tr><tr><td>Treatment-related TEAEs, n (%)</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td></tr><tr><td>Any</td><td>128 (62)</td><td>20 (10)</td><td>94 (46)</td><td>1 (<1)</td></tr><tr><td>Immune-mediated AEs n (%)</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3</td></tr><tr><td>Any</td><td>47 (23)</td><td>15 (7)</td><td>13 (6)</td><td>0</td></tr></table> AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event. *1 death due to pneumonia was considered unrelated to treatment; 1 death due to myositis was considered related to treatment by the investigator. †1 death due to pneumonia and 1 death due to new primary malignant lung neoplasm, both considered unrelated. ‡The only grade ≥3 TEAE that occurred in >2% of cemiplimab-treated patients was hypertension (2.4%). 2025 ASCO ANNUAL MEETING #ASCO25 PRESENTED BY: Danny Rischin Presentation is property of the author and ASCO. Permission required for reuse; contact permissions@asco.org. <table><tr><th></th><th colspan="2">Cemiplimab (N=205)</th><th>Placebo (N=204)</th></tr><tr><td>TEAEs occurring in ≥10% in either arm, n (%)</td><td>Any grade</td><td>Grade ≥3‡</td><td>Any grade</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>45 (22)</td><td>1 (<1)</td><td>44 (22)</td></tr><tr><td>Pruritus</td><td>33 (16)</td><td>1 (<1)</td><td>25 (12)</td></tr><tr><td>Rash</td><td>33 (16)</td><td>1 (<1)</td><td>18 (9)</td></tr><tr><td>Diarrhea</td><td>32 (16)</td><td>3 (1)</td><td>38 (19)</td></tr><tr><td>Arthralgia</td><td>26 (13)</td><td>0</td><td>25 (12)</td></tr><tr><td>Hypothyroidism</td><td>24 (12)</td><td>1 (<1)</td><td>6 (3)</td></tr><tr><td>Rash maculo-papular</td><td>23 (11)</td><td>0</td><td>12 (6)</td></tr></table>		Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)		Duration of exposure, median (range) weeks	47.9 (3–52)		47.7 (3–51)		TEAEs, regardless of attribution, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any	187 (91)	49 (24)	182 (89)	29 (14)	Serious	36 (18)	31 (15)	19 (9)	14 (7)	Led to treatment discontinuation	20 (10)	16 (8)	3 (1)	2 (1)	Led to death	2 (1)*	2 (1)*	2 (1)†	2 (1)†	Treatment-related TEAEs, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any	128 (62)	20 (10)	94 (46)	1 (<1)	Immune-mediated AEs n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3	Any	47 (23)	15 (7)	13 (6)	0		Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)	TEAEs occurring in ≥10% in either arm, n (%)	Any grade	Grade ≥3‡	Any grade	Fatigue	45 (22)	1 (<1)	44 (22)	Pruritus	33 (16)	1 (<1)	25 (12)	Rash	33 (16)	1 (<1)	18 (9)	Diarrhea	32 (16)	3 (1)	38 (19)	Arthralgia	26 (13)	0	25 (12)	Hypothyroidism	24 (12)	1 (<1)	6 (3)	Rash maculo-papular	23 (11)	0	12 (6)	Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten. <i>Spezifische UE</i> <i>Immunvermittelte SUE, Immunvermittelte schwere UE (CTCAE ≥ 3)</i> Für die Endpunkte Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten. <i>Hypothyreose (PT, UEs)</i> Für den spezifischen UE Hypothyreose (PT, UEs) liegt im Detail ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab gegenüber beobachtendem Abwarten vor. Zusammenfassend lässt sich in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für Cemiplimab ein Nachteil aufgrund von negativen Effekten bei SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und bei den
	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)																																																																																										
Duration of exposure, median (range) weeks	47.9 (3–52)		47.7 (3–51)																																																																																										
TEAEs, regardless of attribution, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3																																																																																									
Any	187 (91)	49 (24)	182 (89)	29 (14)																																																																																									
Serious	36 (18)	31 (15)	19 (9)	14 (7)																																																																																									
Led to treatment discontinuation	20 (10)	16 (8)	3 (1)	2 (1)																																																																																									
Led to death	2 (1)*	2 (1)*	2 (1)†	2 (1)†																																																																																									
Treatment-related TEAEs, n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3																																																																																									
Any	128 (62)	20 (10)	94 (46)	1 (<1)																																																																																									
Immune-mediated AEs n (%)	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3																																																																																									
Any	47 (23)	15 (7)	13 (6)	0																																																																																									
	Cemiplimab (N=205)		Placebo (N=204)																																																																																										
TEAEs occurring in ≥10% in either arm, n (%)	Any grade	Grade ≥3‡	Any grade																																																																																										
Fatigue	45 (22)	1 (<1)	44 (22)																																																																																										
Pruritus	33 (16)	1 (<1)	25 (12)																																																																																										
Rash	33 (16)	1 (<1)	18 (9)																																																																																										
Diarrhea	32 (16)	3 (1)	38 (19)																																																																																										
Arthralgia	26 (13)	0	25 (12)																																																																																										
Hypothyroidism	24 (12)	1 (<1)	6 (3)																																																																																										
Rash maculo-papular	23 (11)	0	12 (6)																																																																																										

Die Rate von Therapieabbrüchen war unter Cemiplimab deutlich höher als im Placebo-Arm, 9,8 vs 2,0%.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapieabbrüchen aufgrund von UE feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegt im Detail ein Nachteil für Cemiplimab vor. In der Gesamtschau werden die Nachteile bei den Nebenwirkungen zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Der Bewertungsvorschlag beruht im Wesentlichen auf der geringen Zahl an Ereignissen. Hier wird eine Diskussion der EMA bezüglich der geeigneten Zahl an Ereignissen bzw. eines ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraums aufgenommen.	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cemiplimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von A (hoch) bis C (niedrig) vor [7].	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ESMO-MCBS v1.1 für Cemiplimab: A	
	6. Kombinationstherapie Cemiplimab wird nicht in Kombination mit anderen ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Aus den Tragenden Gründen S. 20: <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Erwachsene mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung</u> Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt. Referenzen: Fachinformation zu Cemiplimab (Libtayo); Fachinformation Regeneron Libtayo 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2025

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7. Diskussion Cemiplimab ist ein hochwirksames Arzneimittel bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom an unterschiedlichen Lokalisationen. Für die Therapie von Pat. mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen PEK, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, wurde es bereits 2019 in der EU zugelassen. In C-POST zeigte sich beim Einsatz von Cemiplimab eine statistisch signifikante Reduktion der Rate an Lokal- und an Fernrezidiven. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind insbesondere zu diskutieren: <u>Endpunkte</u> Das krankheitsfreie Überleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt bei Pat. mit kutanen Plattenepithelkarzinomen. Insbesondere bei Manifestationen im Kopf-Hals-Bereich sind Erstdiagnose und Lokalrezidive stigmatisierend. Insbesondere bei lokregionären Rezidiven fortgeschrittener kutaner Plattenepithelkarzinome sind die therapeutischen Optionen beschränkt. Darüber hinaus korreliert das DFS vielfach bestätigt mit dem OS. Der EMA Vorschlag einer Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums erscheint uns angesichts der sehr langen Dauer der adjuvanten Therapie sinnvoll. <u>Welche Pat. profitieren?</u>	Aus den Tragenden Gründen S. 12 f. und S. 7: 2.1.5 Kurzfassung der Bewertung Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Libtayo ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA beobachtendes Abwarten bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, doppelblinde Phase-III-Studie C-POST für den Vergleich von Cemiplimab gegenüber Placebo vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aus den Ergebnissen zur Symptomatik, dem Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Frage stellt sich insbesondere angesichts der zeitgleichen Veröffentlichung der Daten von KEYNOTE-630 [8]. In dieser Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit 450 Pat. wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab getestet. Pembrolizumab wurde bis zu 5 Jahre gegeben. Die Einschlusskriterien mit Definition des hohen Rezidivrisikos sind in C-POST und KEYNOTE-630 unterschiedlich und ein Vergleich der beiden Studien ist nicht unmittelbar möglich. In einer Metaanalyse zeigte sich in den Placebo-Gruppen der beiden Studien kein Unterschied im krankheitsfreien Überleben (DFS). Das Pooling der experimentellen Studienarme der beiden Studien bestätigte einen DFS-Vorteil unter PD-1-Therapie [HR 0,53, 95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,40–0,71]. Cemiplimab (HR 0,36) und Pembrolizumab (HR 0,44) reduzierten das Rezidivrisiko bei Pat. mit hohem nodalen Risiko konsistent, was zu einer kombinierten HR von 0,40 (95 %-KI 0,26–0,62) führte [9]. <u>Sicherheit</u> In C-POST zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale. Die Abbruchrate liegt deutlich unterhalb der Rate in anderen, adjuvanten Indikationen. Möglicherweise ist das auf die sechswöchigen Therapieintervalle oder auf die besondere Krankheitssituation mit der ‚sichtbaren‘ Krankheit zurückzuführen. Die adjuvante Immuntherapie mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab ist eine wirksame Option bei Pat. mit kutanem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko.	Lebensqualität lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ableiten. In Anbetracht des vorliegenden kurativen Therapieansatzes stellt die Vermeidung von Rezidiven ein bedeutendes Therapieziel dar. Die vorgelegten Ergebnisse zu dem Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigen einen deutlichen Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Es ist jedoch anzumerken, dass zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine hohe Anzahl von frühen Zensierungen für den Endpunkt DFS vorlagen, was darauf schließen lässt, dass die Beobachtungsdauer noch nicht ausreicht, um den Endpunkt abschließend bewerten zu können. Auch die EMA kritisiert die Beobachtungsdauer und forderte ursprünglich einen fixen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Für die Nebenwirkungen ergibt sich ein Nachteil für Cemiplimab aufgrund von statistisch signifikanten Unterschieden bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (UE), schweren UE

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		(CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE. In der Gesamtbetrachtung steht dem Vorteil im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes ein Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen gegenüber. Vor dem Hintergrund der hohen Anzahl an frühen Zensurierungen lässt sich das Ausmaß der Verbesserung im Endpunkt Scheitern des kurativen Ansatzes nicht sicher quantifizieren. Der große Unterschied zwischen den Behandlungsarmen stellt jedoch den Effekt nicht infrage. Ein längerer Beobachtungszeitraum wäre notwendig, um eine Quantifizierung des Ausmaßes der erzielten Verbesserung zu ermöglichen. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen wird zwar als bedeutend eingestuft, dies führt jedoch nicht zu einer Herabstufung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Im Ergebnis wird für Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nach Resektion und Strahlentherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv, ein nicht quantifizierbarer

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten festgestellt. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird als Hinweis eingestuft. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. November 2028 befristet, weil weitere klinische Daten insbesondere zu den Endpunkten DFS und Gesamtüberleben erwartet werden. [...] <u>Eignung der Risikoklassifizierung für die Bewertung des Zusatznutzens</u> Die vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie C-POST gewählten Risikofaktoren für ein hohes Rezidivrisiko weichen von denen in der S3-Leitlinie ab. Im Allgemeinen beschreibt die S3-Leitlinie, dass es keine einheitliche Klassifikation gibt, um Patientinnen und Patienten als solche mit Hochrisiko-CSCC einzustufen. In der Studie C-POST mussten alle Patientinnen und Patienten eine vorangegangene Operation sowie adjuvante Strahlentherapie erhalten haben. Gemäß S3-Leitlinie wird eine adjuvante Strahlentherapie

Stellungnehmer: DGHNO, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		nicht standardmäßig, sondern nur beim Vorliegen bestimmter Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs empfohlen wie zum Beispiel dem Vorliegen einer R1-Resektion. Die Merkmale, die der pharmazeutischen Unternehmer zur Charakterisierung eines hohen Rezidivrisiko gewählt hat, bilden überwiegend die Faktoren ab, bei denen eine adjuvante Strahlentherapie gemäß Leitlinie empfohlen wird. In der mündlichen Anhörung bestätigen die klinischen Experten, dass es keine einheitliche Klassifizierung des Hochrisiko-CSCC gibt, dass jedoch in der Studie C-POST das Hochrisikokollektiv gut definiert ist, obwohl es nicht die volle mögliche Risikodefinition abdeckt. Insgesamt ist somit davon auszugehen, dass in der Studie C-POST die aufgeführten Faktoren eines Hochrisiko-CSCC das Hochrisikokollektiv hinreichend abbildet.

Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom der Haut, 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf
3. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863979>
4. Migden M, Khushalani N, Chang A et al.: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020;21(2):294-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/>
5. Rischin D, Porceddu S, Day F et al.: Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 393:774-785, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2502449](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502449)
6. Blomberg Drejoe AM, Hemmingsen MN, Wulff IK et al.: Risk of Skin Cancer Among Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. JAMA Dermatol e260355, 2026. DOI: [10.1001/jamadermatol.2026.0355](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2026.0355)
7. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
8. Koyfman S.A., Lee J.H., Mortier L., et al. Phase 3 randomized trial (KEYNOTE-630) of adjuvant pembrolizumab (pembro) versus placebo (pbo) for high-risk locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (LA cSCC) following surgery and radiation (RT) J Clin Oncol. 2025;43:6000.
9. Cavalieri S, Ottini A, Bergamini C et al.: Adjuvant anti-PD-1 therapy in high-risk cutaneous squamous-cell carcinoma: *post hoc* insights from the C-POST and KEYNOTE-630 studies. Immunooncol Technol 29:101557, 2025. DOI: [10.1016/j.iotech.2025.10155](https://doi.org/10.1016/j.iotech.2025.10155)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cemiplimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2026
von 10:45 Uhr bis 11:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Frohnert

Frau Struck

Frau Heitzig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Leiter-Stöpke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SUN Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Dr. Müller

Frau Helf

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen wunderschönen guten Morgen meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich hoffe, und es freut mich, das zu sagen, dass Sie ein wunderschönes, sonniges, erholsames Frühlingswochenende hatten und deshalb ausgeruht und voller Vorfreude in diese heutige Anhörung gehen. Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen an diesem sonnigen Frühlingstag, Montagmorgen, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses!

Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender im Unterausschuss Arzneimittel. In der heutigen Anhörung vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Die Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Cemiplimab. Er wird angewendet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Grundlage sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die IQWiG-Nutzenbewertung vom 12. März 2026. Zu der Anhörung und den Bewertungen wurden schriftliche Stellungnahmen eingereicht von der Firma Regeneron GmbH, der hier in Rede stehende pharmazeutische Unternehmer, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Deutschen Krebsgesellschaft, von SUN Pharmaceuticals Germany GmbH und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, und wir müssen zu Beginn immer die Anwesenheit feststellen, was ich hiermit tun werde. Ich rufe Sie auf und bitte Sie, die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Regeneron müssten anwesend sein Frau Briswalter, Frau Dr. Frohnert, Frau Struck und Frau Heitzig, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herr Professor Dr. Weichenthal und Frau Professor Leiter-Stöpke, für SUN Pharmaceuticals Germany Herr Müller und Frau Helf sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Damit sind wir mit unseren Formalia schon durch.

Wie immer bei unseren Anhörungen hat zunächst der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, in das Thema einzuführen und die aus seiner Sicht wichtigen Aspekte noch einmal herauszustellen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Regeneron?

Frau Briswalter (Regeneron): Das übernehme ich gerne.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Briswalter, Sie haben das Wort.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, die heutige Diskussion zu Cemiplimab mit den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten zu beginnen. Mein Name ist Stephanie Briswalter, ich leite bei Regeneron den Bereich Market Access für die DACH-Region. Bevor ich inhaltlich einsteige, möchte ich Ihnen kurz die Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir hier sind: Frau Lara Heitzig verantwortet das Dossier vonseiten Market Access. Frau Dr. Cornelia Frohnert begleitet den AMNOG-Prozess von medizinischer Seite, und Frau Karolin Struck ist als externe Statistikerin unsere Expertin für die im Dossier vorgelegten Analysen.

Wir sprechen heute über Cemiplimab, LIBTAYO, als adjuvante Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom, abgekürzt als CSCC, und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie. Patienten mit Hochrisiko-CSCC

nach kurativem Therapieansatz befinden sich in einer besonders vulnerablen Situation. Trotz Operation und Bestrahlung besteht für sie ein erhebliches Risiko für das Auftreten von Rezidiven. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist und diese Patienten sich erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium befinden. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer äußerst schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden.

Bis zur Zulassung von Cemiplimab bestand in der adjuvanten Behandlung dieser Patienten eine erhebliche Versorgungslücke, da es keine zugelassene Therapie gab und man diese Patienten dadurch einfach nur engmaschig kontrollieren konnte. Mit der Zulassungserweiterung von Cemiplimab steht Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach vorangegangener potenziell kurativer Behandlung erstmalig eine wirksame Therapie zur Vermeidung von Rezidiven zur Verfügung.

Ich möchte für die heutige Diskussion auf zwei sehr wesentliche Punkte näher eingehen. Das ist zum einen der Stellenwert von LIBTAYO als adjuvante Therapie und zum anderen die Aussagekraft unserer Zulassungsstudie, und hier möchte ich insbesondere näher auf den zweiten Datenschnitt eingehen, der Teil unserer Zulassung war, vom IQWiG jedoch nicht bewertet wurde. Lassen Sie mich mit dem Stellenwert beginnen: Die Ergebnisse der pivotalen C-POST-Studie zeigen eindrücklich, dass die adjuvante Behandlung mit Cemiplimab über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 48 Wochen effektiv und langfristig der Entstehung von Rezidiven vorbeugt und damit den kurativen Therapieanspruch erfüllt. Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben sind beeindruckend. So konnte das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, unter Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 64 Prozent reduziert werden.

Dieser Vorteil spiegelt sich in beiden Ausprägungen des Rezidivs deutlich wider. Das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv konnte um 77 Prozent reduziert werden und das Risiko für ein Fernrezidiv um 62 Prozent. Auch nach 48 Monaten blieben 80 Prozent der Patienten im Cemiplimab-Arm rezidivfrei, verglichen mit lediglich 61 Prozent unter beobachtendem Abwarten. Das bedeutet, dass unter adjuvanter Therapie mit Cemiplimab etwa vier von fünf Patienten auch nach vier Jahren rezidivfrei blieben.

Darüber hinaus konnte die adjustierte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm im Vergleich zu beobachtendem Abwarten reduziert werden. Dies ist von großer Bedeutung, da gerade multiple Sekundärtumoren für die zumeist älteren Patienten eine hohe Belastung durch wiederkehrende Interventionen bedeuten. Die Verträglichkeit entspricht dem bekannten und etablierten Sicherheitsprofil aus bereits zugelassenen Indikationen und ist damit weitreichend im klinischen Versorgungsalltag bekannt und handhabbar.

Damit möchte ich zu dem zweiten wesentlichen Punkt kommen, der Aussagekraft unserer Zulassungsstudie. Die EMA hat im Rahmen unseres Zulassungsverfahrens einen zweiten Datenschnitt angefordert, den wir im Dossier dargestellt haben. Das IQWiG hat diesen jedoch nicht bewertet, da es davon ausgegangen war, dieser wäre nicht von der EMA angefordert gewesen. Der zweite Datenschnitt spielt für die Beobachtungsdauer aber eine bedeutende Rolle. Die mediane Nachbeobachtung von 24 Monaten bereits zum ersten Datenschnitt bzw. dann 30 Monate zum zweiten Datenschnitt deckt den in der S3-Leitlinie definierten Hochrisikozeitraum vollständig ab.

Gemäß AWMF-Leitlinie treten circa 70 Prozent der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und 84 Prozent innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts wurden circa 90 Prozent der Patienten mindestens zwölf Monate nachbeobachtet. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die meisten DFS-Ereignisse bereits innerhalb der ersten 12 Monate auftreten und somit der kritische Zeitraum mit dem höchsten Rezidivrisiko abgedeckt ist. Bei der Bewertung der Beobachtungsdauer ist zudem zu berücksichtigen, dass die tatsächliche Dauer seit Primärdiagnose erheblich länger ist als die berichtete Nachbeobachtungszeit ab Randomisierung. Alle Patienten hatten vor

Randomisierung bereits eine kurative Behandlung abgeschlossen, bestehend aus makroskopischer Resektion und postoperativer Bestrahlung. Die Robustheit der Daten bestätigt sich in der Konsistenz der Ergebnisse zwischen den beiden Datenschnitten. Es traten lediglich acht weitere DFS-Ereignisse auf.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass Cemiplimab die erste und einzige adjuvante Therapie ist, die das zentrale Therapieziel, nämlich die Vermeidung von Rezidiven bei Patienten mit Hochrisiko-CSCC, nachweislich erreicht und damit einen klinisch bedeutsamen Fortschritt in der Versorgung dieser Patientenpopulation darstellt. Die Vermeidung von Rezidiven, die damit einhergehende Vermeidung belastender Folgebehandlungen stellt ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation dar. Diese signifikanten Ergebnisse bestätigen den Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf einen guten Austausch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Briswalter. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker. In seiner Nutzenbewertung schlussfolgert das IQWiG, dass sich die vorgelegten Daten zum ersten Datenschnitt, insbesondere zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer, das wurde eben schon andiskutiert, die den Hochrisikozeitraum von zwei Jahren für das Auftreten eines Rezidivs nicht hinreichend abbildet, nicht eignen, um eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten abzuleiten. In Ihrer Stellungnahme teilen Sie die Kritik des IQWiG zur Beobachtungszeit nicht, vielmehr weisen Sie darauf hin, dass eine Aussage mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten durchaus möglich ist. Diesbezüglich teilen Sie auch nicht die vom IQWiG angenommene Unsicherheit, dass die geringere Anzahl an Rezidiven unter Cemiplimab nur auf eine Verzögerung des Auftretens der Rezidive hinauslaufen könnte. Ich würde Sie bitten, das noch einmal näher zu erläutern. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange nur an, weil sich die beiden nicht trauen. Konkret: Es ist eine besondere Krankheit, die wir hier haben. Sie haben es schon gesagt, Plattenepithelkarzinom. Es ist ein Patientenkollektiv mit bestimmten Noxen, die dazu prädisponieren. Ich glaube, wir haben selten ein Anwendungsgebiet über ein Kollektiv mit einem medianen Alter über 70 Jahre gehabt. Also es ist schon eine besondere Gruppe. Das Zweite, und das ist eben auch schon kurz angesprochen worden, es ist eine stigmatisierte Gruppe der besonderen Lokalisation. Die Diskussion, die wir im Moment bei uns führen, ist, wie wir das Hochrisikokollektiv der Patienten definieren, die von dieser Therapie wirklich profitieren. Das ist auch im Kontext von anderen Studien zu sehen. Bezüglich der konkreten Frage würde ich jetzt gerne die Kollegin und den Kollegen aus Tübingen und Kiel animieren, das Patientenkollektiv zu beschreiben und ihre Zurückhaltung aufzugeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Ich denke, nach dieser freundlichen Einladung wird das jetzt auch kommen. Wer möchte das ergänzen?

Frau Prof. Leiter-Stöpke (ADO): Ich möchte bestätigen, dass es wirklich ein besonderes Patientenkollektiv ist. Diese Patienten sind alt und teilweise morbide. Aber es gibt Daten, die besagen, dass diese Patienten sehr gut auf eine Systemtherapie mit Immuncheckpoint-Blockade ansprechen, insbesondere Cemiplimab, das hier für die fortgeschrittene Situation schon zugelassen ist und vergütet wird, und dass diese Patienten aufgrund ihrer Komorbidität einen hohen Leidensdruck haben, dass sich der Allgemeinzustand der Patienten sehr stark verschlechtert und die Lebensqualität deutlich sinkt, wenn diese Plattenepithelkarzinome rezidivieren.

Wenn wir diese Rezidive verhindern können - was wir seit der Zulassung schon häufig tun, indem wir die Therapie einsetzen - dann haben diese Patienten einen hohen Vorteil. Sie haben weniger Komorbiditäten, es treten weniger Sekundärtumoren auf. Die Patienten müssen sich nicht weiteren sehr stark morbiditätsfördernden Eingriffen unterziehen, wie zum Beispiel Operation und Bestrahlung. In der Studie war es so, dass diese Patienten bestrahlt werden mussten, bevor sie in die Studie randomisiert werden konnten. Letztendlich können Patienten

nur zu einem gewissen Maße nachbestrahlt werden. Wenn in diesem Gebiet, das schon bestrahlt wurde, ein Rezidiv auftritt, ist eine weitere Bestrahlung häufig nicht möglich, weil man dann die Dosis schon erreicht hat. Folglich bleiben uns nicht so viele Möglichkeiten, bei diesem Rezidiv zu agieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Leiter-Stöpke. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich hatte Ihre Aufforderung nicht an uns gerichtet verstanden. Ich dachte, Sie wollten den Pharmaunternehmer noch einmal bitten zu konkretisieren, warum das mit der Nachbeobachtung nicht das Problem ist. Aber ich gehe gerne darauf ein. Im Prinzip fand ich die Bewertung durch das IQWiG, diesen Punkt, dass nicht allein der Median der Nachbeobachtung darüber Aufschluss gibt, ob wir genügend Beobachtungen gemacht haben, schon in Ordnung. Das ist sicherlich bei diesem ersten Datenschnitt ein Punkt, wobei offenbar jetzt geklärt ist, dass auch dieser zweite Datenschnitt nicht wie durch Zauberei entstanden ist, sondern anscheinend tatsächlich von der EMA abgefordert war. Insofern nimmt das sicherlich viel von der Kritik, zumal, wie richtig ausgeführt wurde, ein Großteil der Rezidive, die wir beobachten, bei diesen Patienten relativ schnell kommt. Das heißt, mit diesem zweiten Datenschnitt ist ein erheblicher Teil dieser Risikoperiode tatsächlich abgegolten.

Es kommt eines hinzu, das wissen wir hinlänglich aus der Immuntherapie, gerade der Tumoren, die durch die UV-Belastung eine hohe Mutationslast tragen, dass das Ansprechen, anders als wir das sonst bei Chemotherapien oder bei zielgerichteten Therapien gelegentlich gesehen haben, dass das nicht einfach nur ein Hinausschieben dieser Response ist, sondern dass wir sehen, dass diese Kurven oft in ein dauerhaftes Plateau gehen. Das ist auch das, was wir in der Klinik beobachten. Herr Wörmann hat recht, diese Altersgruppe ist im Schnitt über 70 Jahre alt. Die sind sogar für Studien sehr untypisch, zum Teil über 80, Ende 80, Anfang 90, und diese Therapie ist für diese Patienten tatsächlich extrem segensreich.

Selbst wenn wir annähmen, dass die Patienten aus der Studie, die noch nicht voll in dem Fenster der zwei Jahre waren, möglicherweise noch Rezidive entwickeln, bei der gefundenen Hazard Ratio ist es, da muss man auch die Kirche mal im Dorf lassen, überhaupt nicht erwartbar, dass dieser Effekt, den wir beobachten, selbst wenn er etwas abgeschwächt würde, dadurch aus der Welt wäre. Insofern muss ich sagen, die Effizienz dieser Therapie ist hoch, und der Nutzen ist ein echter Segen für die betroffenen Patienten. Insofern sind das zwei Aspekte, die zum einen etwas biostatistisch-akademisch sind, die aber, wie ich finde, nicht so ganz tragen, und auf der anderen Seite dieser doch klar erkennbare, täglich bei uns in der Routine erkennbare klinische Nutzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Weichenthal. – Ich nehme das zum Anlass, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten, die sich auch um diese Datensituation dreht. In Ihrer Stellungnahme reichen Sie die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben vom präspezifizierten dritten Datenschnitt vom 3. März 2026 nach. Die mediane Beobachtungszeit dieses Datenschnitts ist mit 41 Monaten deutlich länger und deckt den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven insgesamt besser ab. Ist es Ihnen möglich, noch die Ergebnisse des gesamten Datenschnitts zu allen Endpunktkategorien für die Nutzenbewertung bereitzustellen? Das würde die Datensituation noch einmal deutlich verbessern. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte darauf antworten? – Frau Briswalter, bitte schön.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr gerne. Entschuldigen Sie die technischen Herausforderungen heute Morgen. Zuerst einmal: Dieser Datenschnitt, den wir in der Stellungnahme nachgereicht haben, war nicht präspezifiziert, sondern den haben wir nachgereicht, um einen längeren Zeitraum zur Verfügung zu stellen. Das, was wir Ihnen nachgereicht haben, ist das, was wir zum jetzigen Zeitpunkt nachreichen können. Weitere Analysen liegen uns hierzu nicht vor.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Briswalter. – Ich öffne für weitere Fragen. Herr Sievers vom GKV-SV hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Sievers: Zu den Datenschnitten hätte ich eine Anschlussfrage. Wann ist mit den finalen Ergebnissen der Studie zu rechnen? Gibt es schon Prognosen, wann Sie davon ausgehen, dass Ihnen diese Daten vorliegen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig, bitte.

Frau Heitzig (Regeneron): Die finalen Ergebnisse werden dann ausgewertet, wenn 80 Prozent der Patienten erreicht sind. Den genauen Zeitpunkt kann man im Moment noch nicht absehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet, Herr Sievers?

Herr Sievers: Mich hätte interessiert, ob Sie dazu eine interne Prognose hätten, wann mit den Daten zu rechnen ist, ob Sie dieses Jahr noch damit rechnen, dass der finale Datenschnitt gezogen wird oder erst im nächsten oder übernächsten Jahr. Vielleicht können Sie dazu ausführen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig noch einmal.

Frau Heitzig (Regeneron): Uns liegen im Moment keine Informationen vor, wann der Datenschnitt vorliegt. Das liegt daran, dass die Analysen ereignisgetrieben sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Damit ist die Frage beantwortet. – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage zu den Datenschnitten an den pharmazeutischen Unternehmer, weil ich doch einiges nicht ganz nachvollziehen kann, und zwar scheint es laut IQWiG-Bericht drei Interimsanalysen zu geben, die geplant waren, eine nach diesen circa 83 DFS-Ereignissen und dann noch eine nach 107 und dann nach diesem 80 Prozent DFS-Ereignis, also nach 132. Dieser dritte Datenschnitt, den Sie nachgereicht haben, fand nach 111 Ereignissen statt. Aber das ist nicht der präspezifizierte zweite Datenschnitt nach 107 Ereignissen. Das bringe ich irgendwie nicht ganz zusammen. War das, was Sie nachgereicht haben, präspezifiziert oder nicht, dieser dritte Datenschnitt nach 41 Monaten Nachbeobachtung bzw. was ist aus diesem geplanten Datenschnitt nach 65 Prozent Ereignissen geworden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Jantschak. – Frau Heitzig, möchten Sie die Frage beantworten?

Frau Heitzig (Regeneron): Ich möchte gerne an meine Kollegin Frau Struck übergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Tatsächlich war es so, dass die Interimsanalyse aus dem ersten Datenschnitt schon signifikant war und da die Kontrolle des Fehlers ersten Grades mit einer O'Brien-Alpha-Spending-Funktion durchgeführt worden ist, ist ab diesem Zeitpunkt das Alpha quasi aufgebraucht, und man kann keine weitere formale Testung mehr vornehmen, weshalb die anderen Datenschnitte nicht mehr formal gemacht werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Ich habe noch eine Meldung von Frau Briswalter. Ist das eine neue Meldung oder eine alte?

Frau Briswalter (Regeneron): Das hat sich erledigt.

Herr Dr. Niemann: Danke schön. Dann zurück zu Herrn Jantschak. Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich habe Herrn Vervölgyi ungläubig den Kopf schütteln sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Er kommt als Nächster.

Herr Dr. Jantschak: Es ist ungewöhnlich, dass alle Folgeanalysen über den Haufen geworfen werden, wenn der erste Datenschnitt erfolgreich war. Aber vielleicht kann Herr Vervölgyi dazu noch einmal konkret nachfragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Eigentlich wollte ich etwas ganz anderes sagen, aber jetzt würde ich erst einmal das Thema weiterverfolgen. Aus dem Protokoll geht mitnichten hervor, dass die weiteren Datenschnitte nicht durchgeführt werden sollten. Das Argument, die formale Testung ist nicht mehr gegeben, ist kein Argument gegen einen Datenschnitt. Man kann trotzdem weitere Informationen sammeln, auch im Verlauf der Studie, bevor man auf die 80 Prozent-Ereignisse kommt. Dass das Alpha-Spending und der Alpha-Fehler mit der finalen Analyse zum ersten Datenschnitt eingehalten wurden, ist unbenommen. Aber das sagt nicht aus, wir machen keine weiteren Datenschnitte. Dann hätte ich ein Protokoll-Amendment erwartet, das sagt, diese Datenschnitte sind nicht mehr vorgesehen und werden nicht mehr gemacht, sondern nur noch die finale Analyse. Wir gehen davon aus, dass das nach 65 Prozent der Ereignisse tatsächlich der zweite Datenschnitt sein müsste. Alles andere würde dem Protokoll widersprechen.

Ein anderer Punkt vielleicht zu den Datenschnitten: Sie haben gesagt, die EMA hätte den angefordert. Ich würde sagen, darüber kann man sich streiten. Die Information, die wir jetzt haben, bedeutet eigentlich, dass in dem Pre-Submission-Meeting, also bevor überhaupt der Zulassungsantrag eingereicht worden ist, die EMA gesagt hat, sie würden sich längerfristige Daten wünschen. Dann haben Sie mit Einreichungsdatum einen Datenschnitt gemacht. Das ist nicht wirklich eine explizite Aufforderung, einen Datenschnitt im Verlauf des Zulassungsverfahrens zu machen. „Aufforderung“ würde ich das nicht nennen. Dass der Datenschnitt im Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren erstellt worden ist, ist unbenommen, aber dass es eine explizite Aufforderung der EMA gegeben hat, würde ich hinterfragen wollen. Das erst einmal zu den Datenschnitten. Ich hätte gleich noch einige andere Punkte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Ich würde gerne auf den ersten Teil antworten. Wir haben die Daten weiter gesammelt, aber keine weiteren Informationen dazu, warum oder in welchen Formen weitere Protokolländerungen vorgesehen sind. Wir sind auch in die Entscheidungen nicht involviert. Wir hätten gerne die weiteren präspezifizierten Daten vorlegen können. Das ist alles, was uns an Informationen von den auswertenden Statistikern vorliegt. Für den zweiten Teil meldet sich Frau Heitzig. Wenn das okay ist, würde ich das einmal weitergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig, bitte.

Frau Heitzig (Regeneron): Ich möchte gerne zu der Aufforderung vom zweiten Datenschnitt Stellung nehmen. Es gab in der IQWiG-Nutzenbewertung etwas Verwirrung um das Datum der Einreichung der Zulassungsunterlagen und dieses Datenschnitts. Es ist wichtig zu betonen, innerhalb dieses Pre-Submission-Meetings ist es aus unserer Sicht eine klare Aufforderung gewesen, dass wir zusätzliche Daten mit Nachbeobachtungsdauern einreichen müssen. Wir konnten zu dem Zeitpunkt schon absehen, dass die EMA diese Daten möchte, und die wurden dann in der List of Questions angefragt. Man hat versucht, um den Zulassungsprozess nicht zu verzögern, dieser Aufforderung im Pre-Submission-Meeting im Februar 2025 möglichst zügig nachzukommen, hat dann den Daten-Cut Anfang April gemacht, den noch zur Zulassung eingereicht, weil die Daten sehr gut waren und man keine Verzögerungen für die Patienten haben wollte, und hat dann mit der List of Questions die Daten vom zweiten Datenschnitt nachgereicht. Aus unserer Sicht ist das eine klare Aufforderung von der EMA gewesen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, Sie haben weitere Fragen. Bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch zu beiden Punkten Rückfragen. Frau Struck, Sie haben gerade gesagt, Sie wüssten nicht, ob es noch Protokolländerungen gibt. Das wäre jetzt sowieso zu spät, weil die Auswertung schon passiert ist und der Datenschnitt im Protokoll steht. Deshalb muss man eigentlich davon ausgehen, dass dieser Datenschnitt auch gemacht wird. Also jetzt nachträglich das Protokoll zu ändern, um zu sagen, diesen Datenschnitt von damals brauchen wir nicht mehr, wäre jetzt etwas spät, ehrlich gesagt.

Zu Ihnen, Frau Heitzig: Wir können es nur auf die Informationen beziehen, die wir tatsächlich vorliegen haben. Darin steht, das zitiere ich einmal wörtlich:

„The rapporteur suggests that data would be desirable.“

Das ist keine Aufforderung. Das ist einfach wünschenswert. Mir geht es nicht darum, ob dieser Datenschnitt ergebnisgesteuert durchgeführt worden ist. Er ist im Rahmen des Zulassungsverfahrens gemacht, im Laufe des Zulassungsverfahrens aber nicht explizit gefordert worden, wie wir es eigentlich üblicherweise sehen. – Das vielleicht noch zu diesen beiden Punkten.

Ich wollte noch einmal zur ursprünglichen Diskussion zurück, was die Beobachtungsdauer in dieser Studie angeht. Herr Weichenthal hat es schon gesagt, die mediane Beobachtungszeit im ersten Datenschnitt war 24 Monate. Wir sehen aber, dass die minimale Beobachtungszeit gerade einmal bei zwei Monaten ist. Das ist sicherlich in einer Situation, in der die EMA dem pU im Scientific Advice nahegelegt hat, eine Studie mit fixer Beobachtungszeit von drei Jahren zu machen, etwas wenig. Wenn man sich anschaut, wie viele Patienten zum Monat 24 tatsächlich zensiert worden sind, also 24 Monate nach Randomisierung, das ist immer schon ein Jahr nach Ende der Behandlung mit Cemiplimab, ist noch immer fast die Hälfte der Patienten zensiert. Das heißt, der Median bezieht sich genau auf die Hälfte der Patienten, und die andere Hälfte ist weniger lange beobachtet worden.

Bei dem zweiten Datenschnitt, den der pU eingereicht hat, sind es immer noch 40 Prozent nach zwei Jahren. Es ist hier schon eine besondere Situation bezogen auf die Nachbeobachtung, insbesondere deshalb, weil auch die EMA das sagt. Wir wollen vermeiden, dass durch die Gabe von Cemiplimab das Auftreten von Rezidiven nicht nur verzögert, sondern verhindert wird. Dafür braucht man eine ausreichend lange Nachbeobachtung.

Ich gebe Ihnen vollkommen recht, natürlich hängt das damit zusammen, wie der Effekt ist. Wenn der groß ist, umso schwächer wird das Argument, wir brauchen eine sehr lange Nachbeobachtung. Wenn man aber im ganzen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve immer wieder Striche für Zensierungen sieht, ist es eine unsichere Situation. Bei dem – ich nenne das einmal – dritten Datenschnitt, wo wir jetzt die DFS-Ereignisse vom März dieses Jahres haben, sieht die Sache schon anders aus. Das ist noch einmal anderthalb Jahre länger beobachtet, als der erste Datenschnitt, der zur Zulassung eingereicht worden ist. Vor dem Hintergrund wäre es wichtig, dass wir davon ausgehen, dass es ein präspezifizierter Datenschnitt ist, da tatsächlich für alle Endpunkte die Ergebnisse zu haben, um in dieser Situation entsprechend angemessen bewerten zu können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Frau Briswalter, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Briswalter (Regeneron): Unserem Verständnis nach war der zweite Datenschnitt explizit von der EMA gefordert, deshalb haben wir den angefertigt. Er wurde auch im Zulassungs- und Bewertungsverfahren berücksichtigt und bewertet und war ganz klar Grundlage dieser. Ich möchte daraus hervorheben, dass 90 Prozent der Patienten Minimum 12 Monate beobachtet wurden. Also mindestens zwölf Monate wurden 90 Prozent der Patienten beobachtet, weil Sie gerade sagten, das wären so wenige und so. Zu 90 Prozent der Patienten haben wir Daten von länger als 12 Monaten. Wir wissen, dass im Hochrisikozeitraum die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftreten. Aus meiner Sicht sind damit die Daten durchaus

belastbar, und wie Herr Professor Weichenthal sagte, wenn Sie sich die Hazard Ratio ansehen, die ist fantastisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi dazu, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte nur eine Ergänzung dazu machen: Die Patienten im Interventionsarm sind aber auch 11 Monate lang mit Cemiplimab behandelt worden. Wenn man jetzt wirklich herausfinden möchte, vermeidet das tatsächlich Rezidive oder verzögert es diese, muss ich diese Zeit abziehen. Wenn in der Zeit nur die Rezidive verzögert werden, weil in der Zeit quasi das Wachstum gestoppt wird, dann kann ich diese Zeit eigentlich nicht sinnvoll berücksichtigen. Das heißt, man muss nach Ende der Behandlung anfangen zu zählen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht eine kurze Bemerkung zu dem letzten Satz von Herrn Vervölgyi: Das ist genau das, was wir bei den Immuntherapien eben nicht sehen. Deshalb hatte ich vorhin den Hinweis gebracht, weil wir da das Therapieversagen in der Regel früh sehen. Das nennen wir eine Immunresistenz. Es ist nicht das Medikament, das auf die Tumorzellen wirkt, sondern die Immunisierung des Patienten. – Aber das nur nebenbei.

Ich wollte aus klinischer Sicht noch eine Bemerkung machen. Ich verfolge diese Diskussion hier mit durchaus akademischem Interesse. Ich habe nur ein wenig die Sorge, dass das, was wir für unsere Patienten als wirklich hilfreich erleben, nicht durch eine – ich darf einmal despektierlich sagen – formalistische Diskussion unter die Räder gerät. Warum formalistisch? Ich meine, die eine Seite – ich nenne sie einmal IQWiG – hat durchaus zur Kenntnis genommen, dass dieser uns jetzt nicht genau bekannte dritte Datenschnitt oder wie immer ich das nennen soll, sicherlich hilfreich ist von der Nachverfolgung, und die Diskussion darüber, ob der präspezifiziert ist oder nicht, zumal die Ereignisrate offensichtlich sehr nah an dem präspezifizierten Endpunkt liegt, bezeichne ich einmal als formalistisch.

Ich verstehe, dass man sicherlich das gesamte Bild sehen möchte, aber im Moment habe ich ein wenig die Sorge, dass diese Daten, ob jetzt präspezifiziert oder protokollgemäß oder nicht, die anscheinend belegen, dass dieser Patientennutzen stabil über die Zeit der Therapie hinaus persistent und wirksam ist, an Bedeutung verlieren, weil wir uns in dieser Frage präspezifiziert oder protokollgemäß verlieren. Ich würde das gerne zum Anlass nehmen zu sagen, das ist ein Beleg, ob er aus dem Protokoll erwächst oder auch nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, ich möchte dazu nur etwas klarstellen. Natürlich gebe ich Ihnen vollkommen recht. Wir haben die Situation, dass es einen Datenschnitt gibt, den wir auf der Grundlage dessen, was im Protokoll steht, als präspezifiziert ansehen würden. Das Wichtige ist jetzt, dass wir für diesen Datenschnitt alle Daten bekommen, damit man auf der Basis dieser länger beobachteten Daten das alles zusammenfassen, eine Abwägung von positiven und negativen Effekten machen kann. Aber dafür brauchen wir die Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten. Das ist das Wichtige jetzt. Die fehlen noch. Es gibt bisher nur Daten zum DFS für diesen Datenschnitt, und die müssten noch ausgewertet werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Sievers: Jetzt vielleicht zu einem anderen Themenkomplex: Bei den Patienten mit Rezidiv ist uns aufgefallen, dass ein relativ niedriger Anteil an Lokaltherapien durchgeführt wurde und gleichzeitig ein sehr hoher Anteil an systemischen Therapien, obwohl nur ein vergleichsweise geringer Anteil dieser Patienten Fernmetastasen aufwies. Dazu die Frage an die klinischen Experten, inwiefern das mit der Versorgung in Deutschland übereinstimmt. Wie werden die Patienten in der Regel nach einer solchen Behandlung im Rezidiv therapiert?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist genau der entscheidende Punkt. Hier unterscheidet sich das kutane Plattenepithelkarzinom, und die, die schon länger dabei sind, kennen diese Diskussion um das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Genüge, was diese Tumoren von den sonstigen soliden Organumoren, die wir haben, unterscheidet, nämlich, dass ein erheblicher Anteil dieser Patienten nicht nur unter einer lokal fortgeschrittenen Situation leidet, sondern im Falle, dass sie an ihrem Tumor versterben, teilweise auch versterben, ohne dass jemals Fernmetastasen aufgetreten sind. Das Problem ist häufig im Kopf-Hals-Bereich ein lokales.

Sie müssen sich vorstellen, dass wir bei der Definition dieser Risikopopulation – – In der C-POST-Studie haben wir Patienten, die nicht nur in vielen Fällen mehrfach voroperiert, sondern in diesem Fall auch vorbestrahlt sind. Das sind oft Lokalsituationen, die Sie durch die üblichen von Ihnen angedeuteten lokalen Maßnahmen, das heißt Chirurgie oder Bestrahlung, nicht mehr behandeln können. Das entspricht absolut der Realität. Für diese Patienten haben wir im Grunde „nur“ – in Anführungszeichen – Systemtherapien zur Verfügung. Das entspricht der klinischen Realität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Herr Sievers, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Bei mir haben sich zwei Fragen zu den vorherigen Themenkomplexen ergeben. Eine Frage hätte ich an Herrn Wörmann, und zwar zur möglichen Verschiebung des Hochrisikozeitraums durch die Therapiedauer mit der adjuvanten Therapie. Beim Melanom sind zur Adjuvanz sowohl die BRAF-MEK-Inhibitoren als auch die Checkpoint-Inhibitoren zugelassen. Rechnet man in den beiden Situationen jetzt mit unterschiedlichen Hochrisikozeiträumen bzw. hat man Hochrisikozeiträume beim Melanom nach Etablierung der Therapien angepasst? Das wäre meine erste Frage, danach hätte ich noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Beginnen wir damit. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Ich glaube, der vielleicht allerwichtigste Punkt ist, dass wir über zwei völlig verschiedene Krankheiten reden. Wir reden hier über eine Krankheit, die sich vor allem lokal manifestiert und ergänzen uns zur vorherigen Diskussion. Wenn Sie sich die Daten aus dem Dossier anschauen, drei Viertel dieser Patienten sind in dieser Studie mit 60 bis 69 Gray vorbestrahlt gewesen. Das ist ein dominierend lokales Rezidivrisiko, passt übrigens auch zur Diskussion ergänzend eben. Das sind die Patienten, die nicht mehr bestrahlt werden können, Frau Leiter-Stöpke hat darauf hingewiesen, und eigentlich auch nicht mehr operiert werden können, weil sie massiv vorbestrahlt sind. Das heißt, sie haben auch Wundheilungsstörungen. Das ist ein völlig anderes Kollektiv, und das ist nicht Melanom. Melanom ist sehr schnell fernmetastasiert. Deshalb ist die systemische Therapie dort primär und nach frühester Zeit vor allem für die Fernmetastasen so effektiv gewesen. Ist das zu belehrend?

Herr Dr. Jantschak: Nein, keineswegs. Danke für die Aufklärung dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind zwei Welten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Weichenthal möchte dazu auch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja, vielleicht noch zu dem Punkt, der von dem Fragesteller aus adressiert werden sollte. Das ist eine sehr gute Frage. Ohne dass wir hier jetzt irgendwas zeigen können, wir wollen auch keine Vorträge halten, aber das illustriert ganz hervorragend den Unterschied, den wir zwischen der Immuntherapie und der zielgerichteten Therapie sehen. Man macht beim Melanom keine unterschiedlichen Risikozeitpunkte. Das heißt, man

wählt den Ausgangszeitpunkt immer gleich. Aber was Sie dort sehen, ist, dass sich unter der Therapie, bei der Immuntherapie, sehr schnell herausstellt, welche Patienten nicht immunresponsiv sind. Das heißt, sie haben relativ frühe RFS-Ereignisse. Bei der zielgerichteten Therapie ist das Gegenteil der Fall. Sie sehen nur wenige Rezidive, solange die Patienten auf Therapie sind. Das ist das, was Herr Vervölgyi im Grunde insinuiert hat, dass man sagt, okay, und dann ist es vielleicht aufgeschoben, und dann kommen die Rezidive danach. Das sieht man beim Melanom ganz hervorragend, dass das bei der Immuntherapie eine andere Kinetik hat. Wir könnten uns das jetzt anschauen, aber das tun wir nicht. Ich wollte es nur bestätigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Leiter-Stöpke, Sie möchten dazu auch etwas sagen. Bitte schön.

Frau Prof. Leiter-Stöpke (ADO): Ja, ich wollte zum vorigen Punkt noch etwas ergänzen. Vielleicht können Sie sich das besser vorstellen, wenn man es einmal beschreibt. Stellen Sie sich vor, ein Patient hat ein kutanes Plattenepithelkarzinom an der Wange, wurde dort operiert und bestrahlt, und im Verlauf kommen multiple Lymphknoten-Metastasen zervikal dazu. Die zervikale Situation ist dann das Problem, wenn die Metastasen groß sind, an die Carotis heranragen, ein paar Carotis blow-out drohen, mit Nerven verflochten sind, dass Sie, wenn Sie dort in einem bestrahlten Gebiet, weil es im angrenzenden Areal mit bestrahlt wurde, ein hohes Risiko haben, dass Sie weitere Sekundärmorbidität setzen, indem Sie dort noch einmal operieren. Wie Herr Wörmann und Herr Weichenthal richtig gesagt haben, sind diese Patienten häufig in dem Bereich nicht mehr operabel. Häufig spricht auch Etwliches gegen die weitere Operation, sodass wir dann ganz schnell am Ende unserer therapeutischen Optionen sind. Jetzt haben wir zum ersten Mal mit hervorragenden Daten wirklich die Möglichkeit, systemtherapeutisch so eine Situation zu verhindern. Ich möchte darauf hinweisen, dass es für uns als Kliniker enorm wichtig ist, dass wir die Möglichkeit haben, hier vorzugehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Leiter-Stöpke. – Ich glaube, das ist insgesamt sehr deutlich geworden. Herr Jantschak, Sie haben eine zweite Frage. Bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Genau, und zwar direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier wurde klargestellt, dass es zwischen dem ersten und dem zweiten Datenschnitt, der dann bei der EMA vorgelegt wurde, insgesamt zu acht zusätzlichen DFS-Ereignissen kam, wie ich das hoffentlich korrekt verstanden habe. Mich interessiert, wie viele zusätzliche Nebenwirkungsereignisse es gab, insbesondere bei den SUE und bei den schweren UE. Das ist immer noch ein wichtiger Punkt für die Abwägungsentscheidung, insbesondere wenn man versucht, dann auch den dritten Datenschnitt zu extrapolieren. Das heißt also, treten die Nebenwirkungsereignisse eher früh oder eher verzögert auf?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Wer möchte das für Regeneron beantworten? Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Das müssen wir nachschauen, das haben wir gerade nicht parat. Aber medizinisch könnten wir es qualitativ beantworten, versuchen zumindest. Meine Kollegin, Frau Frohnert, würde das übernehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Frohnert (Regeneron): Generell wissen wir, dass die allermeisten Nebenwirkungen bei den Immuntherapeutika eher früh kommen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die eine oder andere Nebenwirkung bei einigen Patienten später eintritt. Aber prinzipiell sieht man das eigentlich in jeder Beobachtung, in jeder Indikation, dass wirklich die allermeisten in den ersten Wochen, Monaten kommen, soweit das jetzt weiterhilft. Ich weiß nicht die genaue Anzahl an weiteren Ereignissen. Meine Kollegin hat gesagt, das müssen wir genau nachschauen, um Ihnen eine definierte Anzahl sagen zu können. Aber prinzipiell sind die allermeisten früh.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie das noch machen wollen, dann müsste das bis Donnerstag bei uns eingehen. Danke schön. Herr Jantschak, war das soweit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Im Zweifelsfall würde es bei der Nachbewertung des zweiten Datenschnittes gewahrt werden, wie viele Ergebnisse dazukommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Herr Jantschak hat die Frage schon gestellt. Das hat mich auch interessiert. Für den dritten Datenschnitt – ich will mich nicht auf die Frage, ob es präspezifiziert war, festlegen – wäre das auch relevant, die ist ein Jahr nach dem zweiten Datenschnitt, ob da noch etwas Relevantes bei der Safety zu erwarten wäre.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Für den zweiten Datenschnitt liegen dem Dossier bereits sämtliche Analysen bei. Während wir jetzt die genauen Zahlen herausnehmen, kann ich schon sagen, dafür würden wir nichts explizit nachreichen. Der dritte Datenschnitt, auf den wir gerade angespielt haben, ist im Moment nur ein Snapshot. Das ist kein formaler Datenschnitt. Deshalb sind dafür noch nicht alle Daten gecleant. Wir können gerne versuchen, da noch mehr Endpunkte nachzureichen. Weil das nicht gecleant ist, können wir nichts versprechen. Aber wir geben unser Bestes, zumindest ein paar Endpunkte nachzureichen. Wir priorisieren auch gerne bei den globalen Statistikern, aber wie gesagt, das ist einfach nicht in einem Zustand, wo man in der Kürze der Zeit eine valide Auswertung für den kompletten Datenschnitt für alle Endpunkte machen könnte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sinnvoll wäre, wenn man da etwas machen würde, aber sicher nur, wenn alles nachgereicht würde und nicht, wenn das selektiv erfolgen würde. – Herr Sievers hat noch eine Frage.

Herr Sievers: In der Nutzenbewertung wurde thematisiert, dass Angaben Ihrerseits – das richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer – fehlen, wie viele Patienten eine R0-Resektion erhalten haben bzw. bei wie vielen Patienten ein komplettes radiologisches Ansprechen zu Baseline in der Studie vorlag. Die Frage hierzu: Können Sie vielleicht ausführen, wie sichergestellt wurde, dass die Patienten tumorfrei zu Baseline waren?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Frohnert, bitte.

Frau Dr. Frohnert (Regeneron): Initial wurden die Patienten operiert. Das heißt, sie waren primär tumorfrei im Sinne von. Wir hatten R2-Patienten in der Studie ausgeschlossen. Von daher waren höchstens R1-Patienten drin. Nach der OP erfolgte eine Radiatio, von der man leitliniengerecht ausgeht, dass danach eine Tumorfreiheit besteht. Beantwortet das die Frage?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Vielleicht, wie die Einschätzung aus klinischer Sicht ist. Herr Weichenthal meldet sich schon. Kann man tatsächlich davon ausgehen, dass bei diesen Patienten kein Tumor mehr vorliegt?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht nur kurz, bevor es zu Verwirrungen kommt: Eine R1-Situation bedeutet histopathologisch nicht sicher im Gesunden operiert. Das heißt im Umkehrschluss nicht, dass wir dort einen messbaren Tumor haben. Im Gegenteil, das ist ein mikroskopischer Befund. Insofern gibt es das, was Herr Sievers nachgefragt hat, das komplette radiologische Ansprechen für diese Patienten nicht. Das gibt es für Patienten, die klinisch sichtbare, messbare, im Ultraschall, im CT darstellbare Resttumoren haben. Das wären aber R2-Patienten. Die sind nicht in die Studie eingeschlossen. Das heißt, in der Tat ist es so, dass wir für eine postoperative Strahlentherapie nach R1-Resektion von einem kurativen Ansatz ausgehen. Mithin sind die Patienten in einem formalen Stadium der Tumorfreiheit. Der R1-

Status, auch wenn nachbestrahlt wird, ist allerdings ein Risikofaktor. Vielleicht beugt es der Verwirrung vor, dass wir dort kein Ansprechen haben können; denn es gibt nichts, was man als Ansprechen beobachten könnte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wir sind in der Zeit sehr fortgeschritten. Dennoch die Frage: Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage an die Fachgesellschaftler hätte ich noch. In der Stellungnahme der DGHO wurde eine stringente Definition des hohen Rezidivrisikos angemahnt, insbesondere, weil es scheinbar im Rahmen einer ähnlichen Studie mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet nicht zu diesen deutlichen vorteilhaften Ergebnissen im Rahmen der Studie kam. Meinen Sie hiermit die stringente Risikodefinition, wie sie in der Studie in den Einschlusskriterien definiert worden ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht antwortet erst einmal Herr Wörmann, denn er hat die DGHO dazu vertreten. Aber ich wollte gern etwas zu sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie haben das erste Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es hat mehrere Studien, vor allem zwei inzwischen publizierte Studien gegeben, und die Einschlusskriterien sind nicht völlig identisch. Da gibt es eine große wissenschaftliche Diskussion. Der entscheidende Punkt hier ist, dass man sich bei der Indikation für den individuellen Patienten an den Zulassungsbedingungen orientiert. Das überschneidet sich sehr weit mit der anderen Studie, aber nicht komplett. Es ist eine große Diskussion, warum unterschiedliche Ergebnisse weniger signifikant sind. Entscheidend für uns ist, deshalb haben wir es so deutlich formuliert, das bezieht sich auf dieses wirklich gut definierte Hochrisikokollektiv. Das können Sie vor allem daran sehen, dass die Ergebnisse in der Kontrollgruppe relativ schlecht sind, was die Rezidivquoten angeht. Man hat sich wirklich die richtige Gruppe für so eine Intervention ausgesucht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will das ergänzen. Ich will auch nicht viel Zeit verbrauchen, nur zwei kurze Statements dazu: Zum einen, das hat Herr Wörmann schon richtig gesagt, es ist hier nicht die volle Risikodefinition für rezidive Plattenepithelkarzinome der Haut. Das hat auch damit zu tun, dass diese Risikofaktoren beim Plattenepithelkarzinom äußerst heterogen und vielfältig sind. Das heißt, nicht einmal die TNM hat eine einheitliche und eindeutige Risikodefinition. Es gibt mindestens zwei weitere Klassifikationen, die solche seltenen Konstellationen abgreifen.

Das Zweite, auch hier will ich nicht ausufernd in die Diskussion jener anderen Studie mit Pembrolizumab eintreten, ich will nur eines sagen: Die Studie mit Pembrolizumab zeigt nicht denselben Effekt aus Gründen, die woanders liegen. Die liegen einerseits in der Selektion und andererseits darin, dass hier während der Covid-Pandemie interkurrente Todesfälle in die Ereignisse hineingespielt haben. Die Rezidivverhütung, wenn man nur die Lokalrezidive nennt, ist mit Pembrolizumab ziemlich konsistent. Ohne, dass wir das Problem hier stressen, das ist keineswegs eine Studie, die zeigt, dass die Rezidive durch eine Immuncheckpoint-Therapie nicht verhütet werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank für die Klarstellung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte. Wer noch eine wichtige Frage hat, den bitte ich, sich zu melden. Sonst würden wir das abschließen. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Studie sowohl bei den patientenberichteten Endpunkten, beim EORTC QLQ-C30

und EQ-5D, Ereignisanalysen präspezifiziert, einmal bis zur ersten Verschlechterung und bis zur bestätigten Verschlechterung. Wir haben die erstmalige Verschlechterung in unserer Dossierbewertung dargestellt, weil wir nicht wussten, wie die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte sind. Bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten macht es aus methodischen Gründen keinen Sinn, sich die Bestätigte anzuschauen. Diese beiden Endpunkte sind bis zum Rezidiv beobachtet worden.

Jetzt haben wir Angaben zu den Beobachtungszeiten für den ersten Datenschnitt von 23,5 Monaten und 13,2 Monaten. Da bin ich nicht ganz sicher, wo die herkommen, weil die Patienten wahrscheinlich – – Ich könnte mir vorstellen, in der Situation, wenn man sich die komplette Beobachtungszeit anschaut, ist die in beiden Gruppen bei ungefähr 24 Monaten im Median. Aber bei den Rezidiven ist es deutlich unterschiedlich. Vielleicht können Sie aufklären, wo das herkommt, wie Sie die berechnet haben und wie tatsächlich die Beobachtungszeiten für die PRO sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Wir haben die Beobachtungsdauern nur auf der Gesamtstudienebene vorliegen und nicht weiter endpunktspezifisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das ist dann klar, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das heißt, ich kann jetzt von jeweils 24 Monaten ausgehen, auch für diese Endpunkte? Oder was bedeutet Ihre Antwort?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck.

Frau Struck (Regeneron): Ja, davon können Sie ausgehen. Entschuldigung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Wir haben das intensiv erörtert. Ich darf dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wichtigsten Aspekte der Anhörung, was für Sie bedeutsam ist, kurz zusammenzufassen und herauszustellen, quasi ein Schlusswort zu sprechen. Machen Sie das wieder, Frau Briswalter?

Frau Briswalter (Regeneron): Bevor ich damit beginne, lassen Sie mich noch kurz schauen. Wir haben die eine Frage zu den UE in der Zwischenzeit nachschauen können, und zwar sind es sieben weitere UE und vier schwere UE, die von dem ersten zum zweiten Datenschnitt aufgetreten sind. Was man in dem Zusammenhang auch erwähnen kann, ist, dass man gesehen hat, dass die Lebensqualität stabil geblieben ist. Das heißt, dass man keinen negativen Einfluss der Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten dort zeichnen konnte.

Lassen Sie mich zum Ende kommen. Erst einmal vielen Dank von unserer Seite für den regen Austausch, die gute Diskussion. Ich würde gerne zusammenfassen, was für uns wichtig ist. Cemiplimab adressiert einen ganz klaren ungedeckten medizinischen Bedarf. Das haben wir aus meiner Sicht gut von den Klinikern gehört. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung stand bislang lediglich beobachtendes Abwarten zur Verfügung. Mit Cemiplimab ist die erste und einzige zugelassene adjuvante Therapie in diesem Setting verfügbar.

Wir haben auch gehört, dass ein Rezidiv bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist, diese Patienten sich dann erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium befinden und das Auftreten von Rezidiven mit einer äußerst schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden ist. Wenn man sich hier die Hazard Ratios betrachtet, denke ich, können wir von ganz fantastischen Ergebnissen berichten. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder daran zu versterben, war im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 64 Prozent reduziert. Wir haben es anfangs gesagt, lokoregionäre Rezidive konnten um 77 Prozent reduziert werden, das Risiko

für Fernrezidive um 62 Prozent – das alles basierend auf dem zweiten Datenschnitt, für den wir für alle Endpunkte die Daten nachgereicht haben und – ich bin nicht Statistikerin – für den dritten Datenschnitt eine Art Snapshot Preview, Outlook, wie auch immer, für das DFS nachgereicht haben.

Wir haben auch gehört, dass Overall-Survival-Daten gerade in Bezug auf dieses Patientenkollektiv, die doch sehr alt sind und vielleicht oder in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht an ihrem CSCC, sondern aufgrund ihres Alters versterben, schwierig zu sammeln sind. Der zweite Datenschnitt bestätigt die Robustheit der Daten des ersten Datenschnitts und deckt mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Monaten den Hochrisikozeitraum aus unserer Sicht ausreichend ab, um hier ganz belastbare Aussagen treffen zu können.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass diese statistisch signifikante und aus unserer Sicht klinisch bedeutsame Reduktion des Rezidivrisikos um fast zwei Drittel gezeigt hat, dass hier ein klinisch bedeutsamer Fortschritt und diese signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten. Auf der Basis dessen sehen wir weiterhin einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank für die gute Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit an dieser Stelle.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen, Frau Briswalter. Danke auch den klinischen Experten für ihre umfangreiche Expertise in unserer heutigen Anhörung. Danke an alle Beteiligten für ihre Beiträge. Wir werden uns das, was wir heute gehört haben, in den weiteren Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel noch einmal anschauen und daraus die entsprechenden Ergebnisse schließen. Vielen Dank noch einmal, Herr Professor Weichenthal, Frau Professor Leiter-Stöpke, meine Damen und Herren. All denen, die heute nicht mehr an den weiteren Anhörungen beteiligt sind, wünsche ich einen weiteren guten Tag und eine schöne verkürzte Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-094 Cemiplimab

Stand: Juni 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Cemiplimab

[zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: LIBTAYO (Cemiplimab) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.
<i>Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.</i>	

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-094 (Beratung nach § 35a SGB V)
Cemiplimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. Mai 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
cSCC	cutaneous squamous cell carcinoma
CT	computed tomography
DFS	Disease-free survival
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGFR	epidermal growth factor receptor
FLLRR	freedom from locoregional relapse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations AssessmentDevelopment and Evaluation
HIV	human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMS	Mohs micrographic surgery
MRI	magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PDEMA	peripheral and deep en face margin assessment
PN	perineural invasion
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation kutanes Plattenepithelkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 10.04.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 865 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))

Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- - Juni 2021

LoE/GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.14	Evidenzbasiertes Statement	neu 2022
Level of Evidence 2	Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlung für eine Kombination einer adjuvanten Radiotherapie mit einer Systemtherapie zu.	
	[482] , [483] , [484] 2: De-novo-Recherche	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen:

Zur Frage der Rolle einer postoperativen Radiochemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren kann die randomisierte Phase-III-Studie TROG 05.01 herangezogen werden, die n=310 Patienten mit makroskopisch komplett reseziertem (R0 oder R1) kutanem Hochrisiko-PEK der Kopf-Hals-Region nach folgenden Kriterien einschloss: Vorliegen von intraparotidaler Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastase mit mindestens einem der Kriterien (≥ 2 Lymphknoten oder Kapseldurchbruch oder größter Lymphknoten > 3 cm) oder fortgeschrittener Primärtumor (> 5 cm oder T4 oder In-Transit Metastase) [482]. Verglichen wurde die postoperative Strahlentherapie mit 60-66 Gy mit einer Radiochemotherapie 60-66 Gy mit Carboplatin wöchentlich AUC 2 (maximal 6 Gaben). Im primären Endpunkt Freiheit von lokoregionärem Rezidiv zeigte sich kein Vorteil der Radiochemotherapie, sie betrug nach 5 Jahren für die alleinige Strahlentherapie 83% und für die Radiochemotherapie 87% (HR 0,84, 95% KI 0,46-1,55; $p=0,58$). Auch das 5-Jahres-Gesamtüberleben war vergleichbar, es betrug für die Strahlentherapie 76% und für die Radiochemotherapie 79% (HR 0,95, 95% KI 0,58-1,57) [482].

Ein Review zeigte 2019 ebenfalls keinen Benefit in der Ergänzung von Carboplatin im Rahmen einer adjuvanten Radiotherapie voroperierter Patienten verglichen mit der single Radiotherapie. Eine retrospektive Analyse von 104 Patienten mit lokal fortgeschrittenem kutanen PEK, die bereits operativ inklusive Parotidektomie und Neck-Dissection versorgt worden waren, konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit zwischen Radiochemotherapie vs. Radiotherapie feststellen bei einem 2-Jahres-krankheitsfreien Überleben von 65% vs. 58% ($p=0,43$) [483].

In einer Propensity-Score-gematchten Analyse wurde der Effekt einer Kombination von postoperativer Strahlentherapie mit Cetuximab bei kutanem Hochrisiko-PEK (wenig differenziert, PNI, lymphovaskuläre Invasion, positiver Schnittrand, Lymphknotenbefall, Rezidiv, Immunsuppression oder Lokalisation Ohr / Wange / Lippe) der Kopf-Hals-Region betrachtet (n=68) [484]. Sowohl das 5-Jahres-Gesamtüberleben (80% vs. 61%) als auch das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben (66% vs. 29%) waren vorteilhaft für die Gruppe mit Cetuximab, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigt sich in mehreren Studien mit heterogenen und teils sehr kleinen Patientenkollektiven für die platinbasierten Chemotherapien in Kombination mit Radiotherapie kein oder kein statistisch signifikanter Benefit bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben und Rezidivfreiheit im Vergleich zur Radiotherapie alleinig. Der Einsatz von EGFR-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Radiotherapie ist insbesondere zu diskutieren bei Patienten, die Kontraindikationen für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren sowie ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive und Metastasierung aufweisen wie z.B. organtransplantierte Patienten.

Die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren und Radiotherapie ist bislang beim kutanen PEK wenig untersucht. Mehrere klinische Studien überprüfen derzeit den Einsatz dieser therapeutischen Option in der Adjuvant unter Einsatz unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren. Ergebnisse dieser Studien müssen für künftige therapeutische Empfehlungen abgewartet werden.

Bei einem lokalen oder lokoregionären Rezidiv gelten die gleichen Kriterien für die Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie wie in der primären Situation [492].

Referenzen

482. Porceddu S, Bressel M, Poulsen M, Stoneley A, Veness M, Kenny L, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 0501 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1275-1283. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29537906/>

483. Trosman S, Zhu A, Nicolli E, Leibowitz J, Sargi Z. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: Risk Factors for Recurrence and Impact of Adjuvant Treatment. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E136-E143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065413/>

484. Palmer J, Schneider C, Hockstein N, Hanlon A, Silberg J, Strasser J, et al. Combination of postoperative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. *Oral Oncol*. 2018;78:102-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496036/>

492. Strassen U, Hofauer B, Jacobi C, Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:501-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498202>

Muñoz Couselo E et al., 2024 [3].

Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant documents published in English between November 2017 and July 2023 were identified searching in PubMed and the Cochrane database using search terms related to each of the questions.

LoE/GoR

The literature was graded according to Oxford evidence levels (1a; highest level; 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5).

Based on the level of evidence and the conclusions that could be drawn from the literature, the scientific committee drafted recommendations, which were graded with Oxford levels of strength (A, highest level; B, C, D). The Delphi method was used to evaluate recommendations on which the scientific committee did not agree and recommendations that were classified as having a level of evidence of 3–5 and/or a grade of recommendation of C or D.

Empfehlungen

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Domain 1: Initial management of patients with cSCC			
2	cSCC should be considered to have a high risk of relapse, metastatic disease (especially to lymph nodes), or disease-specific death when they present any of the following characteristics: i) tumour size >2 cm; ii) depth or thickness of invasion >6 mm or invasion beyond subcutaneous fat; iii) perineural invasion (PNI), defined as tumour cells within the nerve sheath of a nerve deep to the dermis or with a calibre ≥ 0.1 mm; iv) poor histologic differentiation; v) desmoplastic histology; vi) acantholytic, adenosquamous, or carcinosarcomatous histologic subtype; vii) lymphovascular invasion or satellitosis; viii) tumour location on the temple, lip, or ear; ix) recurrent tumour or with poorly defined margins; x) parotid involvement; xi) skull base invasion either by local invasion or perineural invasion; xii) bone invasion. Surgical treatment of these tumours should use techniques that evaluate 100% of the margins. In some cases, adjuvant radiotherapy is also required. Particular attention should be paid to very high-risk factors, which are associated with metastasis and disease-specific mortality, namely: i) tumour size >4 cm; ii) poor histologic differentiation; iii) desmoplastic histology; iv) PNI, defined as tumour cells within the nerve sheath of a nerve deep to the dermis or with a calibre ≥ 0.1 mm; v) depth or thickness of invasion >6 mm or invasion beyond subcutaneous fat; vi) lymphovascular invasion. In the case of cSCC in locations other than head and neck, the same criteria define high risk as in tumours in the head and neck. Special attention must be paid to hands, feet, and pretibial and anogenital areas; given the high risk of recurrence after surgery in these areas, a surgical technique that evaluates 100% of the excision margin is recommended.	B	2a for cSCC in the head and neck; 2b for cSCC in other locations
4	For some patients with high-risk cSCC (AJCC 8th edition and stage T3/T4, BWH stage T2b/T3), imaging is recommended for staging, using ultrasound, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI); the choice of imaging technique should be at the discretion of the medical team based on the suspected extent of the disease. In tumours with very high-risk factors, a radiologic study of nodal metastasis should be conducted for staging.	B	3a

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Domain 2: Treatment of the primary tumour			
2.2 Adjuvant therapies			
12	Adjuvant treatment should be initiated within three months after surgery, once scarring is complete.	D	5
13	Adjuvant radiotherapy is recommended for patients with PNI or close or positive surgical margins where further surgery cannot be performed.	A	1b
14	In high-risk cSCC in locations other than head and neck, lymphadenectomy is recommended when there is regional lymph node involvement. After lymphadenectomy, a multidisciplinary tumour board should evaluate the pathology results to consider prophylactic radiotherapy. In high-risk cSCC in the head and neck with no radiological evidence of cervical lymph node involvement (N0), prophylactic radiotherapy is not recommended. Adjuvant radiotherapy should be considered after pathological confirmation of the following: extracapsular involvement; multiple positive lymph nodes; a single positive lymph node >3 cm in diameter; or incompletely excised nodal disease.	A	1b
15	A recommendation cannot be made on systematic adjuvant treatment because it is currently under evaluation in clinical trials.	E	5
2.3 Alternative treatments for primary cSCC			
16	Intralesional treatment should be discussed by the multidisciplinary tumour board as an alternative to surgery and radiotherapy in selected cases, considering the risk–benefit, tumour location, patient performance status, and patient preference. The initial diagnostic biopsy is needed to plan intralesional treatment.	C	4
17	Radiotherapy with radical intent is recommended for inoperable disease, cosmetic anatomical regions with compromised function, and patients who refuse surgery.	A	1c
18	Salvage surgery should be considered by a multidisciplinary tumour board for patients with recurrent disease.	D	5
Domain 3: Management of advanced disease			

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
20	The following first-line systemic therapies are recommended for non-resectable locally advanced disease not amenable to radical treatment with surgery or radiotherapy: Preferred regimens: i) cemiplimab; ii) pembrolizumab; iii) clinical trial. Regimens for patients who are not eligible for immunotherapy: i) epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors (e.g. cetuximab); ii) cisplatin plus 5-fluorouracil; iii) carboplatin plus paclitaxel; iv) capecitabine.	A for cemiplimab and pembrolizumab; C for EGFR inhibitors; C for chemotherapy	1a/1b for cemiplimab and pembrolizumab; 4 for EGFR inhibitors; 4 for chemotherapy
21	EGFR inhibitors, particularly cetuximab, are recommended for patients who are not eligible for immunotherapy, because they cannot tolerate it or have previously failed to respond.	C	4
22	Chemotherapy is an option for patients with cSCC that has extended to the lymph nodes or distant organs. Chemotherapy can be used as monotherapy or combined with radiotherapy or other chemotherapeutic agents (primarily platinum/taxane doublets).	C	3/4
23	Toxicity and efficacy of any systemic treatment should be evaluated in all patients. Regular medical examination should be part of patient monitoring and may include a physical exam, laboratory analysis, and imaging (CT, MRI, positron emission tomography, whole body photography, skin ultrasound, lymph node ultrasound) depending on the location, extension, and accessibility of the disease.	A	1a/1b
Domain 4: Specific patient populations			
24	Given the high risk of recurrence of cSCC in patients who are immunosuppressed (because of HIV, chronic viral infections, chronic lymphocytic leukaemia, or autoimmune diseases), initial radical treatment with MMS and adjuvant radiotherapy is recommended, depending on histology. Radiotherapy cannot be recommended for all patients after resection. Systemic treatment for these patients does not differ from that for other patients, except for the limitation in the use of immunotherapy only in selected transplant recipients.	B	2b
Domain 5: Supportive and palliative care			
Domain 6: Follow-up			
27	All patients should be monitored with a physical exam that includes a complete skin and lymph node examination. According to risk, the following monitoring is recommended: i) Low-risk cSCC:	B	3a

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
physical exam every 3–12 months during the first two years following diagnosis, then every 6–12 months during the third year, then annually for life. ii) High-risk cSCC: physical exam every 3–6 months during the first two years following diagnosis, then every 6–12 months during the third year, then annually for life. iii) Very high-risk cSCC: physical exam every 3–6 months during the first two years following diagnosis, then every 6 months during the third year, then every 6–12 months for life. Additionally, high- and very high-risk cSCC should be monitored with imaging if there is any doubt, using lymph node ultrasound, CT, or MRI at the discretion of the medical team based on clinical suspicion.		

cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; CT, computed tomography; EGFR, epidermal growth factor receptor; HIV, human immunodeficiency virus; MMS, Mohs micrographic surgery; MRI, magnetic resonance imaging; PDEMA, peripheral and deep en face margin assessment; PNI, perineural invasion.

Hintergrundinformationen:

Question 15: when should systemic adjuvant treatment be used?

Summary of evidence (level 5): There is insufficient evidence to support use of systemic adjuvant treatment of cSCC.[58, 59, 61, 69–72]. There are currently two active clinical trials exploring adjuvant systemic treatment in cSCC with either cemiplimab (C-POST trial, NCT03969004)[73] or pembrolizumab (KEYNOTE-630, NCT03833167)[74] versus placebo. The results of these trials will shed light on the usefulness of systemic treatment for cSCC in the adjuvant setting.

Referenzen

58. Cañueto J, Jaka A, Corchete LA, González-Pérez AM, GarcíaCastro R, Fuente MJ, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *JEur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1080–91. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jdv. 16001](https://doi.org/10.1111/jdv.16001).
59. Ruiz ES, Kus KJB, Smile TD, Murad F, Zhou G, Ilori EO, et al. Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence: a dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:87–94. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jaad. 2022. 03. 044](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.044).
61. Leus AJG, Perrels EFD, Halmos GB, Terra JB, Steenbakkers RJHM, Van Kester MS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with microscopic residual disease. *JAMA Dermatol*. 2021;157:349–52. [https:// doi. org/ 10. 1001/ jamad ermat ol. 2020. 4828](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4828).
69. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:249–61. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jaad. 2017. 08. 058](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.058).
70. Knackstedt TJ, Knackstedt RW, Djohan M, Djohan R, Gastman BR, Crowe DR. New developments in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg*. 2021;147:492–504. [https:// doi. org/ 10. 1097/ PRS. 00000 00000 007678](https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000007678).
71. Cañueto J, Jaka A, Toll A. The value of adjuvant radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:476–84. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. ad. 2018. 03. 007](https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.007).
72. Maubec E. Update on the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:309–17. [https:// doi. org/ 10. 2340/ 00015 555- 3498](https://doi.org/10.2340/00015555-3498).
73. Study of adjuvant cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. *ClinicalTrialsGov* ID NCT03969004. [https:// clini caltr ials. gov/ study/ NCT03 969004](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004). Accessed Feb 13, 2024
74. Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo following surgery and radiation in participants with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). *ClinicalTrialsGov* ID NCT03833167. [https:// clini caltr ials. gov/ study/ NCT03 833167](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167). Accessed Feb 13, 2024

Queirolo P et al., 2024 [4].

Italian Association of Medical Oncology

Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft teilweise zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic and cross-checked literature search was conducted on PubMed, Embase, and Cochrane Library

LoE/GoR

- GRADE

Empfehlungen

Question 13: Should concomitant chemoradiation be recommended over post-operative radiotherapy alone in patients with CSCC with histopathological high-risk factors?

Recommendation: Concurrent chemoradiation should not be considered as a first-line therapeutic option for patients with surgically resected high-risk CSCC.

Strength of recommendation: Conditional against

Overall quality of evidence: Very low

Motivation/comments on the benefit/risk balance:

The considered benefit outcomes were DFS and OS, while the detrimental outcomes included incremental toxicities due to treatment and the worsening of quality of life. The radiosensitizing treatment with carboplatin was investigated in a randomized trial published in 2018 by Porceddu et al.⁷³ The primary objective was the improvement of locoregional disease control. A total of 321 patients with head and neck region CSCCs were randomized.⁷³ The study did not demonstrate an advantage in the primary endpoint [freedom from locoregional relapse (FFLRR)], as well as in secondary outcomes of DFS [hazard ratio (HR) 0.85 (95% CI 0.55-1.29)] and OS [HR 0.95 (95% CI 0.58-1.57)], and in quality of life. FFLRR at 2 and 5 years was 88% (95% CI 83% to 93%) and 83% (95% CI 77% to 90%) in the radiotherapy-only group, while it was 89% (95% CI 84% to 94%) and 87% (95% CI 81% to 93%; HR 0.84, 95% CI 0.46-1.55, P = 0.58) in the carboplatin + radiotherapy group, respectively. No increase in radiotherapy toxicities, such as mucositis, dysphagia, and acute or late dermatitis, was observed in the experimental arm. However, acute differences between the two arms appeared unfavorably in the chemotherapy-treated group for side-effects such as constipation, fatigue, and dysgeusia. Additionally, as expected, there were increased marrow toxicities related to the chemotherapy drug in the acute phase. Overall, the benefit-to-harm balance does not favor the addition of systemic radiosensitizing treatment in high-risk subjects after surgical intervention due to increased toxicities with no improvement in various outcome parameters. See Supplementary Material (Question 13), available at <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103005>, for EtD results, quality of evidence, and implications for future results.

Question 14: Should cemiplimab be recommended over chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic CSCC who are not eligible for curative treatment?

Recommendation: Cemiplimab should be recommended as a first-line option over chemotherapy in patients with recurrent and/or metastatic CSCC who are not eligible for curative treatment.

Strength of recommendation: Strong in favor

Overall quality of evidence: Low

Motivation/comments on the benefit/risk balance:

After carefully examining the issue and conducting a systematic literature review, the working group concluded that the recommendation proposed in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines addressed the question of interest, and its content was applicable to the Italian context.⁷⁴ Furthermore, the NICE guideline was of excellent quality according to the AGREE II evaluation. For these reasons, the panel decided

to adopt the NICE guideline.⁷⁴ The panel decided to make a strong recommendation in favor of the intervention for the following reasons:

- The lack of a therapeutic standard for locally advanced and metastatic CSCC had made it impossible to conduct randomized clinical trials.
- In everyday clinical practice, there was currently no valid alternative therapy to the use of anti-PD-1 antibodies for the first-line treatment of locally advanced and metastatic CSCC.

Note: Cemiplimab is the only anti-PD-1 agent approved by the EMA for the treatment of patients with CSCC who cannot have surgery or radiotherapy with a curative intent.

Referenzen

73. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:12751283.

74. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. 2022. [https:// www.nice.org.uk/guidance/ta802](https://www.nice.org.uk/guidance/ta802). Accessed April 16, 2024.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2025)
am 09.04.2025

#	Suchschritt
1	[mh skin] OR (cutaneous OR skin):ti,ab,kw
2	[mh "Epithelial Cells"] OR ((squamous NEXT cell*) OR squamouscell*):ti,ab,kw
3	[mh carcinoma] OR (carcinoma*):ti,ab,kw
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] this term only
6	(#1 AND #2 AND #3) OR (#1 AND #4) OR (#2 AND #5)
7	("non-melanoma" OR nonmelanoma):ti,ab,kw
8	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
9	#7 AND (#5 OR #8)
10	(cutaneous OR skin):ti
11	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti
12	#10 AND #11
13	#6 OR #9 OR #12
14	#13 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present, in Cochrane Reviews
15	#13 with Cochrane Library publication date from Apr 2023 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 NOT #15

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 09.04.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	cutaneous[tiab] OR skin[tiab] OR skin[mh]
2	squamous cell*[tiab] OR squamouscell*[tiab] OR epithelial cells[mh]
3	carcinoma*[tiab] OR carcinoma[mh]
4	carcinoma, squamous cell[mh]
5	skin neoplasms[Mesh:NoExp]

#	Suchschritt
6	(#1 AND #2 AND #3) OR (#1 AND #4) OR (#2 AND #5)
7	non-melanoma[tiab] OR nonmelanoma[tiab]
8	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
9	#7 AND (#5 OR #8)
10	cutaneous[ti] OR skin[ti]
11	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
12	#10 AND #11
13	#6 OR #9 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
17	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science"[tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchschritt
20	(#19) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
21	#20 NOT #16
22	(#21) AND ("2023/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
23	#21 NOT #22

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.04.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/Version_2/LL_Aktinische_Keratose_und_PEK_Langversion_2.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/Version_2/LL_Aktinische_Keratose_und_PEK_Leitlinienreport_2.0.pdf.
3. **Muñoz Couselo E, Cañueto J, Jerviz Guía V, López López AM, Bermejo Segú JO, García Castaño A, et al.** Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach. Clin Transl Oncol 2024 [Online ahead of print].
4. **Queirolo P, Cinquini M, Argenziano G, Bassetto F, Bossi P, Boutros A, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. ESMO Open 2024;9(5):103005.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-094

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie
Sachverständige	
Datum	6. Juni 2025

Indikation
Adjuvante Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Es gibt derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms der Haut nach Resektion und Strahlentherapie. Standard ist abwartendes Verhalten. Das betrifft auch Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko.
Stand des Wissens
Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor. Er macht nach den Erhebungen des Robert-Koch-Instituts etwa ein Viertel der nicht-melanotischen Hautkrebsformen aus [1].
Standard ist die chirurgische Exzision, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Exzisionsrand <2mm, Infiltration der Perineuralscheide) wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Weniger als 10% der Patienten entwickeln ein fortgeschrittenes Karzinom, entweder lokal fortgeschritten oder metastasiert. Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome können lokal destruierend wachsen. Sie können zu erheblicher Krankheitsbelastung für den Patienten führen, vor allem bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich, z. B. im Kopf-Hals-Bereich.
Das kutane Plattenepithelkarzinom hat ein relativ geringes Metastasierungsrisiko. Die Metastasierungsrate wird mit 4-5% angegeben [2]. Die Datenlage ist aufgrund des Fehlens prospektiver Studien mit hohen Patientenzahlen etwas unsicher. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine vertikale Tumordicke >6 mm, ein horizontaler Tumordurchmesser >20 mm,

Entdifferenzierung, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Lippe oder Ohr, Immunsuppression.

Für die Therapie in der lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder des metastasierten Plattenepithelkarzinoms ist seit 2019 der Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab zugelassen. Cemiplimab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. Die Zulassung erfolgt auf der Basis einer Phase-II-Studie [3, 4].

Einen Standard für aktive Therapie in der adjuvanten Situation gibt es bisher nicht. Standard ist abwartendes und beobachtendes Verhalten [2].

Die Situation ändert sich aktuell durch die Daten der C-POST Studie zum adjuvanten Einsatz von Cemiplimab bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Entscheidend ist die Definition der Kriterien für ein erhöhtes/hohes Rezidivrisiko.

Referenzliste:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom der Haut, 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf
3. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863979>
4. Migden M, Khushalani N, Chang A et al.: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020;21(2):294-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/>