Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cemiplimab

Vom 6. Februar 2020

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2

2. Eckpunkte der Entscheidung 2

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo®) gemäß Fachinformation 3

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie 3

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens 5

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung 7

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 8

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 8

2.4 Therapiekosten 9

3. Bürokratiekosten 12

4. Verfahrensablauf 12

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cemiplimab ist der 1. August 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 1. August 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Rele-

vanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden [1] wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo®) gemäß Fachinformation

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab wurde wie folgt bestimmt:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

   Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

   Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

[1] Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Zur Behandlung des metastasierten kutanen Plattenepithelkarzinoms oder des lokal fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms stehen keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlung kommen für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Cemiplimab liegen keine Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach ist die Evidenz für Behandlungsoptionen in der vorliegenden Therapiesituation insgesamt sehr limitiert.

Für die Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms sind keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nicht zugelassen.

Als nicht-medikamentöse Therapien zur Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms kommen grundsätzlich die Operation und die Strahlentherapie in Betracht. Für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde jedoch davon ausgegangen, dass neben der Resektion auch eine Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung für Cemiplimab nicht mehr in Frage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Die Durchführung einer Resektion oder Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle bleibt davon unberührt.

Aufgrund der vorhanden, wenn auch limitierten, Evidenz wurden unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben und für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, bestimmt.

a) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

In den Leitlinien finden sich Empfehlungen für nicht zugelassene Polychemotherapien und Monotherapien. Es werden 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien genannt, aber u.a. auch Regime mit Methotrexat, Bleomycin, Cetuximab und Checkpoint-Inhibitoren.

Die Empfehlungen beziehen sich vorwiegend auf Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben. Es lässt sich keine Therapieoption als Standardtherapie benennen, die einer anderen Therapieoptionen regelhaft in der Versorgung vorzuziehen wäre.

In den Stellungnahmen zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von klinischen Experten ausgeführt, dass Patienten mit Fernmetastasen häufig eine platinbasierte Chemotherapie, zumeist in Kombination mit 5-FU, angeboten wird. Patienten, die nicht für eine platinbasierte Chemotherapie geeignet sind, werden zum Teil mit dem EGFR-Antikörper Cetuximab oder einem Anti-EGFR-Tyrosinkinaseinhibitor behandelt. Es liegen jedoch keine prospektiven Studien zu diesen Behandlungsoptionen vor.

Da die Ableitung einer Standardtherapie nicht möglich ist, wird deshalb für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Eine Monotherapie mit Cisplatin wird im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht durch geeignete Daten unterstützt.

b) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Für die Behandlung von Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, lässt sich aus der vorliegenden Evidenz keine konkrete Therapieempfehlung für eine (weitere) antineoplastische Therapie ableiten.

Laut den Stellungnahmen klinischer Experten im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung liegt hier ein Kollektiv von älteren Patienten vor, das zudem vorbehandelt ist und Komorbiditäten aufweist. Eine weitere spezifische systemische Therapie kommt für diese Patienten zumeist nicht mehr in Betracht.

Des Weiteren ist bei vorbehandelten Patienten die geringe Ansprechrate gegenüber einer weiteren Therapie zu berücksichtigen.

Die weitere Behandlung adressiert deswegen regelhaft eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität, weshalb Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms legt der pharmazeutische Unternehmer einen nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der Studien R2810-ONC-1540 und von Hillen vor.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine noch laufende, offene, nichtkontrollierte, multizentrische Phase II Studie zu Cemiplimab. Die Studie umfasst sechs Gruppen, in denen unterschiedliche Dosierungen von Cemiplimab untersucht werden. Laut Einschlusskriterien wurden in der Studie Erwachsene mit invasivem kutanen Plattenepithelkarzinom (cSCC) untersucht, wobei zwischen lokal fortgeschrittenem cSCC (lacSCC) und metastasiertem cSCC (mcSCC) unterschieden wurde. Es wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufgenommen. Die Studie R2810-ONC-1540 wird in Australien, Deutschland und den USA durchgeführt. Für die Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer die Gruppe 3 dargestellt, in der Cemiplimab in der zulassungskonformen Dosierung verabreicht und ausschließlich Patienten mit mcSCC eingeschlossen wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der letzte Datenschnitt für Gruppe 3 vom 20.09.2018 herangezogen.

Des Weiteren legt der pharmazeutische Unternehmer Daten der Publikation von Hillen et al., 2018, vor, in denen eine retrospektive, nicht interventionelle Kohortenstudie der Dermatologic Cooperative Oncology Group beschrieben wird. In dieser Studie wurden alle Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten fortgeschrittenen cSCC erfasst, die von Januar 2010 bis Dezember 2011 in 24 Zentren in Deutschland und Österreich behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt ausschließlich systemisch, mit Mono- oder Kombinations(chemo)therapien, behandelte Patienten aus dieser Studie. Es lag keine Einschränkung auf einen bestimmten ECOG-PS vor. Für die Patienten lagen Daten zum Gesamtüberleben, zum Krankheitsstatus, zur objektiven Ansprechrate, zur Dauer des Ansprechens und zur Zeit bis zur Progression der Erkrankung vor. Ein einmaliges Follow-up wurde im Mai 2014 durchgeführt.

Soweit die in den vorgelegten Unterlagen eingesetzten Mono- oder Kombinations(chemo)therapien nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesamtüberleben die Anzahl der im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse vor. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten können diese jedoch nicht sinnvoll verglichen werden. Ferner wurden Überlebensraten zu verschiedenen Zeitpunkten vorgelegt, die anhand der Kaplan-Meier-Methode in den jeweiligen Studienarmen geschätzt wurden. Anhand der dargestellten Ergebnisse zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist mit einer hohen Ergebnisunsicherheit verbunden, weswegen Aussagen zu einem Zusatznutzen nur bei ausreichend großen Effekten abgeleitet werden können. Die hier vorliegenden Effektschätzungen zum Gesamtüberleben sind nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein durch systematische Verzerrung verursacht werden könnten. Deswegen ist bei dem Endpunkt Gesamtüberleben eine Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht möglich. Weitere Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt.

Des Weiteren ist die Bildung der Teilpopulation in der Studie von Hillen nicht nachvollziehbar, da für die Nutzenbewertung allein die Publikation und nicht die patientenindividuellen Daten vorlagen. Zudem unterscheiden sich die Patientenkollektive der zwei dargestellten Studien in einigen Patientencharakteristika. So wurden immunsupprimierte Patienten von der R2810-ONC-1540 Studie ausgeschlossen, während in der Studie von Hillen bei 12% der eingeschlossenen Patienten eine Immunsuppression vorlag.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

b) <u>Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist</u>

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer unterteilt die Teilpopulation b) in zwei Teilgruppen (Patienten, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen und Patienten, die für Best-Supportive-Care in Betracht kommen) und sieht eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Teilgruppe an. Vom G-BA wurde in der gesamten Teilpopulation b) hingegen Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit liegt keine adäquate Umsetzung der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die gesamte Teilpopulation b) liegen somit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Libtayo mit dem Wirkstoff Cemiplimab. Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Zu Patientengruppe a)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer einen nicht adjustierten indirekten Vergleich einzelner Arme der offenen, nichtkontrollierten Phase II Studie R2810-ONC-1540 und der retrospektiven, nicht interventionellen Kohortenstudie von Hillen (2018) vor. Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Gruppe 3 der R2810-ONC-1540 Studie heran, in der Cemiplimab in der zulassungskonformen Dosierung verabreicht und ausschließlich Patienten mit mcSCC und ECOG-PS 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Dieser Gruppe stellt er aus der Studie von Hillen, erstmalig diagnostizierte fortgeschrittene cSCC-Patienten gegenüber, die systemisch mit Mono- oder Kombinations(chemo)therapien behandelt wurden und keine Einschränkung bezüglich des ECOG-PS hatten.

Soweit die in den vorgelegten Unterlagen eingesetzten Mono- oder Kombinations(chemo)therapien nicht zulassungskonform angewendet worden sind, können daraus keine Schlussfolgerungen über deren Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse und deren möglicher systematischer Verzerrung ist für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich. Weitere Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt.

Eine Bewertung des Zusatznutzens ist auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte nicht adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

Best-Supportive-Care

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor. Auf der Grundlage der vorliegenden Nachweise kann der Zusatznutzen nicht bewertet werden. Somit ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

und

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Dabei ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers rechnerisch nachvollziehbar. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den vorgelegten Patientenzahlen um eine Unterschätzung handelt. Dies ist auf eine zu geringe Ausgangsbasis der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit cSCC zurückzuführen. Zum einen wurde keine Hochrechnung der Inzidenzraten auf das Jahr 2017 durchgeführt und zum anderen wurden zwei Patientengruppen vernachlässigt. Ferner sind weitere Rechenschritte aufgrund veralteter Daten mit Unsicherheit behaftet. Des Weiteren wurde für die Unterteilung der Patientenpopulation in die Teilpopulation a) und b) Anteilswerte aus klinischen Studien herangezogen, die sich jedoch aufgrund der Selektivität der Studienpopulation nur eingeschränkt hierfür eignen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu LIBTAYO® (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. November 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cemiplimab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen) erfolgen.

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

− Informationsbroschüre für Patienten
− Patientenpass

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

Die Evidenz für Therapieoptionen im Rahmen der Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom ist insgesamt äußerst limitiert. Für die Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms sind keine Arzneimittel zugelassen. Auch die in den Therapieempfehlungen genannten Wirkstoffe sind für die Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms nicht zugelassen. Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes wird als eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Für die Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes" ist keine Angabe möglich. Dies liegt darin begründet, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Arzneimittel zugelassen sind. Therapiekosten für nicht-zugelassene Arzneimittel werden nur bei positiver Bewertung nach § 35c SGB V in Verbindung mit Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie angegeben.

b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Die Patienten der Patientengruppe b), deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation a)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe möglich			
Patientenpopulation b)				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x alle 3 Wochen	17	1	17
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17	17 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe möglich				
Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17	17 x 350 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Patientenpopulation a)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	1 IFK	7.623,32 €	1,77 €	432,09 €	7.189,46 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe möglich				
Patientenpopulation b)					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	1 IFK	7.623,32 €	1,77 €	432,09 €	7.189,46 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

Vergleichs-therapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Mai 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Die AG 35a hat in ihrer Sitzung am 14. Mai 2019 das Anwendungsgebiet nach Erteilung der Positive-Opinion angepasst.

Am 1. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. August 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Dezember 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	**Datum**	**Beratungsgegenstand**
Unterausschuss Arzneimittel	8. Mai 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Mai 2019	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Dezember 2019 15. Januar 2020 22. Januar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken