



**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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	13
4. Verfahrensablauf .....	13
5. Beschluss .....	15
6. Anhang.....	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	21
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>25</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	25
2. Bewertungsentscheidung .....	25
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2 Nutzenbewertung .....	25
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	25
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	25
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25
2.2.4 Therapiekosten.....	25
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>26</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	32
5.2 Stellungnahme der AkdÄ.....	58

5.3	Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	66
5.4	Stellungnahme des vfa .....	71
5.5	Stellungnahme des BPI .....	76
5.6	Stellungnahme der DGHO, DGHNO, DGMKG .....	79
5.7	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie .....	95
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>108</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	108
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	125

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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](http://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<sup>1</sup> 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.

---

<sup>1</sup> 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 Behandlungen 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 nicht-medikamentöse 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 Ansprechrage 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 Dermatolo-

gic 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) 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

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](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 kutanem 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 kutanem 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Patientenpopulation a)</b>				
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			
<b>Patientenpopulation b)</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
<b>Patientenpopulation a)</b>					
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				
<b>Patientenpopulation b)</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	Pa-ckungsgröße	Kosten (Apothe-kenabga-bepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
<b>Patientenpopulation a)</b>					
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				
<b>Patientenpopulation b)</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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
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

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

### **Beschluss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Januar 2020 (BAnz AT 18.02.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cemiplimab wie folgt ergänzt:**

## Cemiplimab

Beschluss vom: 6. Februar 2020  
In Kraft getreten am: 6. Februar 2020  
BANz AT 04.03.2020 B3

### Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2019):

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.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur 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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Morbidität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	n.b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

- 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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

## 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

ca. 300 bis 920 Patienten

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

ca. 150 bis 480 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](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.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	122.220,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	122.220,82 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	17	17	1.207 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
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**

Vom 6. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Januar 2020 (BAnz AT 18.02.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Cemiplimab wie folgt ergänzt:

**Cemiplimab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. Juni 2019):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Morbidität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.
Nebenwirkungen	n. b.	Keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten.

#### Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

- 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

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Es wurden keine Daten vorgelegt.

#### Erläuterungen:

↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential

↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential

↔: kein relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine Daten vor

n. b.: nicht bewertbar

### 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

ca. 300 bis 920 Patienten

- 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

ca. 150 bis 480 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](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.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	122 220,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	Keine Angabe möglich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	122 220,82 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/Patient/Jahr	Kosten/Patient/Jahr
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	17	17	1 207 €

#### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 6. Februar 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Cemiplimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **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 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 Ärztesellschaften 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 - Gemeinsamer Bundesausschuss

---



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

---

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cemiplimab
- **Handelsname:** Libtayo®
- **Therapeutisches Gebiet:** Plattenepithelkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.11.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.11.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-08-01-D-466)

#### Modul 1

(PDF 488.46 kB)

#### Modul 2

(PDF 278.59 kB)

#### Modul 3

(PDF 1.32 MB)

#### Modul 4

(PDF 3.29 MB)

#### Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDF 523.65 kB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3.34 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (Libtayo®)

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.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, ist:

- a. Für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben:
  - Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
- b. Für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist:
  - Best-Supportive-Care

Stand der Information: Mai 2018

*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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.11.2019 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 2.84 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2019
  - Mündliche Anhörung: 09.12.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 **per E-Mail** 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:

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

(Word 155,50 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 **22.11.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cemiplimab - 2019-08-01-D-466*). 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 beigefügt 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 wird am 09.12.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.12.2019 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.12.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	21.11.2019
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	22.11.2019
Merck Serono GmbH	19.11.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2019
BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.11.2019
DGHO, DGHNO, DGMKG	22.11.2019
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), Prof. Dr. Weichenthal	22.11.2019

### 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
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Garbe, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kienitz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Nindl, Hr. Prof. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Schinzl, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
<b>AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>						
Paulides, Hr. PD Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Spehn, Hr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Merck Serono GmbH</b>						
Steinbach-Büchert, Fr. Dr.	j	nein	nein	nein	nein	nein
Oowski, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</b>						
Hein, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>DGHO, DGHNO, DGMKG</b>						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)</b>						
Gutzmer, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Berking, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Datum	21. November 2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Libtayo® (Cemiplimab) für das folgende Anwendungsgebiet: „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.“ (Sanofi 2019a)</p> <p><b>Inhalt der Stellungnahme:</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Vorangestellte Zusammenfassung</li><li>2. Einleitung zur Stellungnahme</li><li>3. Cemiplimab zeigt einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</li><li>4. Fazit</li></ol> <p><b>Teil 2:</b> Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p><b>1. Vorangestellte Zusammenfassung:</b></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung von Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mcSCC) oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, lacSCC), die für eine kurative Operation (OP) oder kurative Strahlentherapie (radiotherapy, RT) nicht in Betracht kommen, zeigt Cemiplimab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Analysen aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 832 weiterhin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Dies fußt auf den folgenden Argumenten:</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cemiplimab ist die erste und aktuell einzige zugelassene Behandlungsoption für das fortgeschrittene cSCC</li><li>• Geeignete Ergebnisse aus einem historischen Vergleich zwischen Cemiplimab und einer systemischen antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Deutlicher positiver Trend für Cemiplimab hinsichtlich OS</li><li>○ Positiver Trend für Cemiplimab hinsichtlich ORR</li></ul></li><li>• Sehr positive Dauer des Ansprechens unter der Therapie mit Cemiplimab</li><li>• Günstiges Sicherheitsprofil</li><li>• Ergänzende Ergebnisse für Cemiplimab aus post-hoc Analysen für die Studie R2810-ONC-1540 hinsichtlich PFS sowie einem Vergleich mit einer retrolektiven, beobachtenden Kohortenstudie an deutschen Zentren bezüglich OS und Lebensqualität</li></ul> <p><b>2. Einleitung zur Stellungnahme:</b></p> <p>Für Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative OP oder kurative RT nicht in Betracht kommen, gab es bis zur Einführung von Cemiplimab am 01. August 2019 keine zugelassenen systemischen Therapieoptionen. Somit hat auch der G-BA im Anwendungsgebiet von Cemiplimab bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Wirkstoff im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet. Jedoch kamen nach dem bisherigen Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Reihe unterschiedlicher systemischer, antineoplastischer Therapien mit lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz zur Anwendung, die allerdings keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Die in der klinischen Praxis angewendeten Arzneimittel beinhalteten bisher im Wesentlichen verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zu denen aber in Leitlinien vor Zulassung von Cemiplimab keine klaren Empfehlungen ausgesprochen wurden. Dazu gehören die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Publierte Fallberichte schlagen zudem Therapieansätze mit den Wirkstoffen Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab,</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Panitumumab, Durvalumab, Avelumab und Atezolizumab vor (Blum 2018; Chang 2016; Chen 2018; Day 2017; Degache 2018; Miller 2017; Ravulapati 2017; Ribero 2017; Robert 2019; Tran 2017). Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für den Einsatz einer bestimmten der vorstehend genannten systemischen Therapieansätze, wurde die für den jeweiligen Patienten als am geeignetsten erachtete Behandlungsoption individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt.</p> <p>Das cSCC zählt zusammen mit dem Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) zu den häufigsten Formen des Hautkrebses (Christenson LJ 2005; Revenga Arranz 2004; Vries 2012). Dabei gilt das cSCC nach dem BCC als die zweithäufigste Form des „nicht-melanotischen Hautkarzinoms“ (non-melanoma skin cancer, NMSC) (Brougham, N. D. L. S. 2012; Stratigos 2015). Allerdings weist das cSCC gegenüber dem BCC eine deutlich höhere Metastasierungsrate und eine höhere Mortalität auf (Clayman 2005; Stratigos 2015; Vries 2012).</p> <p>Die Auswirkungen des cSCC werden im Gesundheitswesen weit unterschätzt (Stratigos 2015). cSCC können durch umfangreiche Gewebeerstörungen in Muskeln, Knochen und Knorpelgewebe gekennzeichnet sein (Berens 2017). Ferner führt die Erkrankung bei den meisten Patienten zu starken äußerlichen Entstellungen in den betroffenen Körperregionen. Da das cSCC meist im Gesicht und seltener auf dem Handrücken auftritt, ist durch die deutlichen Entstellungen auch die Lebensqualität der Erkrankten stark beeinträchtigt. Neben physischen und psychischen Einschränkungen klagen Patienten häufig über Benachteiligungen im sozialen Umfeld (Arunachalam 2011).</p> <p>Mit Cemiplimab steht die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem klinisch relevanten Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die Behandlung festgestellt werden (Migden 2018; Papadopoulos 2018; Regeneron 2019b; Sanofi 2019c). Außerdem zeigt Cemiplimab ein günstiges Sicherheitsprofil (Regeneron 2019b; Sanofi 2019a).</p> <p>Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs am 24.05.2018 für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (Teilpopulation A), eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes als ZVT festgelegt. Darin eingeschlossen sind folgen-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>de Therapieoptionen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien</li><li>- u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab</li><li>- Immuntherapeutika</li></ul> <p>Für Patienten mit fortgeschrittenem, kutanen Plattenepithelkarzinom, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (Patientenpopulation B), kommt gemäß dem Beratungsgespräch mit dem G-BA nur noch BSC als ZVT in Betracht (G-BA 2018).</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist für einen nicht unbeträchtlichen Teil der Patienten, die unter oder nach einer ersten systemischen antineoplastischen Therapie einen Krankheitsprogress erleiden, keinesfalls nur noch BSC eine geeignete Therapieoption. Sowohl die Daten der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540, in der insgesamt 65 von 193 Patienten (33,7 %), die Cemiplimab erhielten (davon 20 von 56 Patienten (35,7 %) in der zulassungskonformen Fixdosierung), systemisch vorbehandelt waren und Cemiplimab daher als Zweitlinientherapie erhielten, als auch zahlreiche Auswertungen von realen Behandlungsverläufen von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (Amaral 2019a; Chapalain 2019; Hillen 2018; Sanofi 2019b) machen deutlich, dass in der klinischen Praxis nach Versagen einer ersten Therapielinie eine zweite oder sogar im Einzelfall noch weitere Behandlungslinien folgen (Amaral 2019b), die damit über den als ZVT für diese Gruppe festgelegten reinen BSC-Ansatz weit hinausgehen. Dabei reichten die Anteile der Patienten mit systemischer Vortherapie von 27 % bis 60 %.</p> <p>Aufgrund der vorgenannten Referenzen sowie der Einschätzungen der medizinischen Experten sieht Sanofi für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die Behandlung mit Immuntherapeutika als geeignetere Therapieoption an, als eine Versorgung lediglich mit BSC. Dies führt insgesamt aus Sicht von Sanofi zu einer Teilung der medikamentös vorbehandelten Patienten-Gruppe B in Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen (Patientenpopulation B1) und Patienten, die tatsächlich nur noch mit BSC behandelt werden können (Patientenpopulation B2).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Cemiplimab zeigt einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen:</b></p> <p>Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, erfolgte auf Basis der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 (Regeneron 2019a). Da die Studie R2810-ONC-1540 eine hochwertige nicht-randomisierte, unkontrollierte Studie ist, wurde der Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA bestimmten ZVTn in den beiden relevanten Teilpopulationen, Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie (Teilpopulation A) und Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie (Teilpopulation B1) über einen nicht-adjustierten (historischen) indirekten Vergleich dargestellt. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich stand eine spezifisch zum Zweck des historischen Vergleichs extrahierte und an die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie R2810-ONC-1540 angepasste Selektion von Patienten aus der retrospektiven nicht-interventionellen DeCOG Kohortenstudie zur Verfügung (Hillen 2018). Die DeCOG Studie enthält Patienten aus Deutschland und Österreich und ist geeignet, die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Therapie, einer systemischen antineoplastischen Therapie nach Maßgabe des Arztes (Teilpopulationen A und B1), gemäß dem deutschen Versorgungskontext wiederzugeben. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich stand aufgrund der Unterschiede in der Datenerhebung zwischen retrolektiven Untersuchungen und klinischen Zulassungsstudien nur eine limitierte Anzahl an Endpunkten zur Verfügung, deren Operationalisierung ausreichend ähnlich ist, um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen.</p> <p>Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, wurden im Dossier die teilweise signifikanten Ergebnisse des OS auf Basis des historischen Vergleichs berücksichtigt. Bei einer nachträglichen Überprüfung der Durchführung des nicht adjustierten indirekten Vergleichs ist ein Fehler in der Berechnung des Standardfehlers beim indirekten Vergleich erkannt worden. Dies wurde korrigiert (siehe auch spezifischer Teil der</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme), wodurch die Konfidenzintervalle nun breiter ausfallen als im Dossier angegeben. Sanofi bittet daher, die in dieser Stellungnahme beigefügten Werte im Rahmen des weiteren Verfahrens zu berücksichtigen. Die Punktschätzer und somit die Richtung des Effekts bleiben von dem Fehler in der Programmierung jedoch unberührt, so dass weiterhin ein deutlicher positiver Trend in beiden Populationen erkannt und als Ausgangspunkt für eine Bestimmung des Zusatznutzens verwendet werden kann (Sanofi 2019c). Das Gesamtüberleben kann als sehr robust gegenüber der Ergebnisunsicherheit angesehen werden, weshalb ein nicht adjustierter Vergleich auch ohne einen dramatischen Effekt, wie vom IQWiG gemäß dem eigenen Methodenpapier gefordert, eine Aussage zum Zusatznutzen zulässt. Dass die qualitativen Unterschiede zwischen den beiden Studientypen die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich erschweren ist unbestritten. Diesem Umstand wird aber durch die Einstufung der Höhe des Zusatznutzen auf „nicht quantifizierbar“ aus Sicht von Sanofi hinreichend Rechnung getragen.</p> <p>Zusätzlich werden im Rahmen dieser Stellungnahme weitere Ergebnisse nachgereicht, die Sanofi erst zum jetzigen Zeitpunkt zur Verfügung stehen. Diese stehen im Einklang mit den bisherigen Analysen und können als Ergänzung betrachtet werden. Dabei wird der positive Effekt von Cemiplimab anhand eines indirekten historischen Vergleichs zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und einer retrolektiven Patientenaktenanalyse deutlich. In dieser retrolektiven, beobachtenden Kohortenstudie an deutschen Zentren wurden für den Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2015 sowohl für das mcSCC als auch das lacSCC Daten aus Krankenakten von insgesamt 107 erwachsenen Patienten extrahiert. Betrachtet man ausschließlich die Patienten mit ECOG-PS 0/1, in Kongruenz zu den Einschlusskriterien der Cemiplimab Zulassungsstudie R2810-ONC-1540, wurden 71 Patienten systemisch in Erstlinie behandelt und 12 Patienten haben zudem mindestens eine weitere systemische Therapie erhalten. Dabei wurde der Großteil der Patienten in Erstlinie mit EGFR-Inhibitoren und platinhaltigen Chemotherapeutika behandelt. Weitere Therapeutika waren unter anderem 5-FU, Methotrexat, Docetaxel und Pembrolizumab. In Zweitlinie wurden annähernd 2/3 der Patienten mit Cetuximab (in Monotherapie oder in Kombination) behandelt. Anhand des historischen Vergleichs (ohne Einbeziehung von Kovariablen) konnten sowohl für Patienten in Erstlinie als auch für Patienten in Zweitlinie signifikante Vorteile für Cemiplimab hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt werden (R2810-ONC-1540 vs. Kohortenstudie: Hazard Ratio = 0,43 [95% KI: 0,24; 0,78] bzw. 0,36 [95%</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>KI: 0,16; 0,80]) (Sanofi 2019b). Dabei wurde aufgrund der reiferen Daten im Follow-Up für die Gruppen 1 und 2 die Gesamtpopulation der Studie R2810-ONC-1540 berücksichtigt, um geeignetere Aussagen über das Gesamtüberleben treffen zu können. Für die Gruppe 3 allein ist trotz des Fehlens signifikanter Ergebnisse dennoch anhand der Punktschätzer für die Hazard Ratio ein positiver Trend zugunsten von Cemiplimab zu erkennen (R2810-ONC-1540 vs. Kohortenstudie: 0,89 [95% KI: 0,30; 2,61] bzw. 0,60 [95% KI: 0,15; 2,37]) (Sanofi 2019b).</p> <p>Darüber hinaus ist auch auf die deutlich sichtbare Verbesserung der Lebenssituation der Patienten aufgrund der Therapie hinzuweisen. Durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab werden die teilweise sehr starken äußerlichen Entstellungen an gut sichtbaren, betroffenen Körperregionen wie dem Gesicht, dem Kopf-Hals-Bereich oder den Handoberflächen vollumfänglich reduziert und die damit verbundenen physischen und psychischen Einschränkungen sowie die Benachteiligung im sozialen Umfeld bedeutsam verbessert.</p> <p>Eine nach der Einreichung des Dossiers durchgeführte Analyse der Lebensqualitätsdaten der Studie R2810-ONC-1540 zeigte, dass bei der Hälfte der Patienten unter Cemiplimab eine patientenrelevante Reduktion um mehr als 10 Punkte der Schmerzdomäne des EORTC QLQ C-30 nach zwei Behandlungszyklen festgestellt werden konnte. Dabei ist das Ansprechen auf die Therapie, welches im Median nach 1,8 Monaten eintritt, ein wesentlicher Faktor, welcher statistisch signifikant mit einer Reduktion des vom Patienten wahrgenommenen und in der Schmerzdomäne des EORTC QLQ C-30 dokumentierten Schmerzes assoziiert ist. Diese fällt im Mittel um 13,80 Punkte bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Behandlung gezeigt hatten vs. im Mittel um 3,32 Punkte bei Patienten, die keine Ansprechen gezeigt hatten, statistisch signifikant zugunsten der Patienten mit Ansprechen aus (LS Mean Difference: -10,48 [95%-KI: -15,64; -5,32]). Berücksichtigt man für die Analyse lediglich die Kohorte 3 der Studie R2810-ONC-1540 fällt die Differenz höher aus, erreicht aber durch die geringe Anzahl an Patienten in der Analyse keine statistische Signifikanz (LS Mean Difference: -12,39 [95%-KI: -26,09; 1,30]). Diese Reduktion des vom Patienten empfundenen und in der Schmerzdomäne des EORTC QLQ C-30 dokumentierten Schmerzes wirkt sich auch auf die Inanspruchnahme an Opioiden aus. Insbesondere in den Kohorten 1 und 3 der Studie R2810-ONC-1540 kann eine früh einsetzende, konstante und anhaltende Reduktion der Inanspruchnahme von Opioiden festgestellt werden (Sanofi</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2019e).</p> <p>Damit einhergehend ist auch das progressionsfreie Überleben und die Dauer des Ansprechens unter der Therapie mit Cemiplimab sehr positiv und hinsichtlich des PFS vergleichsweise höher als unter den klassischen systemischen Therapien. Dies zeigen erste Follow-Up Ergebnisse zur Gruppe 1 der Studie R2810-ONC-1540 nach 12 Monaten, bei denen 49,2 % der Patienten mit mcSCC eine ORR erreicht haben und ein medianes PFS von 18,4 Monaten erzielt wurde, im Vergleich zu lediglich 9,8 Monaten (Jarkowski 2016) unter platin-basierten Therapien bzw. 4,1 Monaten (Maubec 2011) unter Cetuximab. Für die Dauer des Ansprechens bei Patienten mit CR oder PR wurde zum Follow-Up der Median noch nicht erreicht. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben lag bei dieser Gruppe nach 12 Monaten bei 88,9 %, womit bei weit über der Hälfte der Patienten weiterhin eine Response besteht (Guminski 2019). Ergänzend wird der Zusatznutzen durch die patientenindividuellen Ergebnisse für die ORR anhand der Fotodokumentation eindrücklich gestützt. Abschließend sei außerdem angemerkt, dass zum jetzigen Zeitpunkt keinerlei Hinweise (z.B. Fallberichte) bezüglich eines Auftretens von Spontanremissionen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC bekannt sind.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1540 zeigen zudem, dass der positive Trend hinsichtlich der Dauer des Ansprechens und des Gesamtüberlebens in Verbindung mit einem günstigen Sicherheitsprofil erzielt wurde. Lediglich drei von 56 Patienten der Kohorte 3 brachen die Therapie aufgrund eines UE ab und lediglich ein Patient verstarb (Regeneron 2019a).</p> <p>Cemiplimab führt demnach gegenüber der ZVT, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, zu einer bedeutsamen Verbesserung der Behandlung für diese, im fraglichen Stadium sehr schwere Tumorerkrankung. Es besteht ein dringender Therapiebedarf für die betroffenen Patienten, der durch die Zulassung von Cemiplimab erstmals mit einem zugelassenen Präparat gedeckt werden kann. Zusammenfassend ist nach Ansicht von Sanofi, unter Berücksichtigung aller vorstehend aufgeführten Aspekte, das Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab insgesamt weiterhin als „nicht quantifizierbar“ einzustufen.</p> <p><b>4. Fazit:</b></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben dem deutlichen positiven Trend für Cemiplimab hinsichtlich OS, ORR und der Dauer des Ansprechens wurden im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Ergebnisse aus einem Vergleich mit einer retropektiven, beobachtenden Kohortenstudie an deutschen Zentren präsentiert, um den positiven Effekt von Cemiplimab als erste zugelassene Therapieoption für das fortgeschrittene cSCC zu verdeutlichen. Cemiplimab zeigt durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Analysen aus Sicht von Sanofi trotz der mit nicht-adjustierten indirekten Vergleichen verbundenen Limitationen weiterhin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
S. 11	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Fehlende Eignung der vom pU vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens“ werden die Angaben von Sanofi hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben nicht für die Bewertung berücksichtigt, da die Ergebnisse des indirekten Vergleichs aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten nicht sinnvoll interpretierbar sind. Der statistisch signifikante Unterschied zu Monat 12 ist außerdem anhand der im Dossier präsentierten Methodik nicht reproduzierbar. Darüber hinaus fehlt eine Begründung für die Wahl eines absoluten Effektmaßes (Differenzen) statt eines relativen Effektmaßes wie z.B. dem Hazard Ratio.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Bei einer nachträglichen Überprüfung der Durchführung des nicht adjustierten indirekten Vergleichs ist ein Fehler in der Berechnung des Standardfehlers beim indirekten Vergleich erkannt worden, wodurch die Konfidenzintervalle im Dossier zu schmal ausfallen. Die in Modul 4 dargestellte Methodik wurde korrekt beschrieben. Nach Korrektur des Programmfehlers können aufgrund der damit einhergehenden Verbreiterung der Konfidenzintervalle keine signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenswahrscheinlichkeiten mehr beansprucht werden. Wie bereits im allgemeinen Teil beschrieben, ist anhand der Effektschätzer dennoch ein positiver Trend zu erkennen.</p> <p>Auch wenn der Tod ein sehr objektives Ereignis ist, gibt es insbesondere bei der Er-</p>	<p>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.</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>eignisdokumentation methodische Unterschiede zwischen einer klinischen Studie und einer Datenbankanalyse („Real World Evidence“ Erhebungen). Es wäre nicht möglich gewesen, aussagekräftige Hazard Ratios für den Vergleich der DeCOG Studie und der Zulassungsstudie ONC-1540 zu berechnen (Verletzung der Annahme proportionaler Hazards). Außerdem wurden in der DeCOG Studie, im Gegensatz zur Studie R2810-ONC-1540, keine tagesgenauen Überlebenszeiten dokumentiert. Daher ist der Vorschlag, das Überleben zu mehreren verschiedenen Zeitpunkten (nach 4, 6, 8, 12 Monaten) zu betrachten und jeweils zu vergleichen, adäquat, um den Überlebensvorteil in diesem Zeitraum darzustellen. Die gewählte Darstellung ist auch nicht durch verschiedene Beobachtungszeiträume verzerrt. Des Weiteren sei angemerkt, dass für Kohorte 3 noch keine längeren Beobachtungszeiträume vorliegen.</p> <p>Hinsichtlich des relativen Effektmaßes reicht Sanofi mit dieser Stellungnahme zudem neue Berechnungen nach. Dabei werden die KM-Schätzer für die Überlebenswahrscheinlichkeiten zunächst anhand der Funktion <math>\ln(1-p)</math> transformiert, um sie anschließend, nach Differenzbildung, wieder mit der Funktion <math>\exp(.)</math> zu einem relativen Sterberisiko zurückzutransformieren. Allerdings kann auch hier, konsistent zu der vorherigen Methodik, zwar kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Sterberisiken konstatiert werden, aber dennoch ein positiver Trend zugunsten von Cemiplimab aufgezeigt werden (Sanofi 2019d).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine. Sanofi bittet den G-BA, die von Sanofi nachgereichten, korrigierten Ergebnisse zum</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	Endpunkt Gesamtüberleben in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.	
S. 11	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Bildung der Teilpopulation in der Studie Hillen 2018 nicht nachvollziehbar“ werden die Angaben von Sanofi hinsichtlich der Patienten aus der DeCOG Studie als nicht vollständig nachvollziehbar dargestellt.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Basis für diese Feststellung seitens des IQWiG ist der Umstand, dass die Beschreibung der Patientenkohorte im Wesentlichen auf der Publikation von Hillen 2018 basiert, über welche auch die DeCOG Studie als Quelle für patientenindividuelle Daten identifiziert wurde (Hillen 2018). Das IQWiG lässt dabei unerwähnt, dass die aus den patientenindividuellen Daten gebildeten Teilpopulationen und die dazugehörigen Codes dem Dossier als Quelle beigefügt wurden (Modul 5 des Nutzendossiers; Sanofi 2019c).</p> <p>Daher ist die Bildung der Teilpopulationen nachvollziehbar. Eine weitere Erhöhung der Nachvollziehbarkeit wäre lediglich durch die Bereitstellung der patientenindividuellen Daten selbst möglich. Dies ist aber aus Sicht von Sanofi weder zielführend noch möglich. Zum einen sind die bereitgestellten Informationen bereits ausreichend, um eine Nutzenbewertung zu ermöglichen, da diese im Einklang mit der aktuell gültigen Verfahrensordnung sind. Zum anderen ist Sanofi nicht der Eigner der Daten, so dass es nicht im Ermessen von Sanofi liegt, die patientenindividuellen Daten zu veröffent-</p>	<p>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 immun-supprimierte Patienten von der R2810-ONC-1540 Studie ausgeschlossen, während in der Studie von Hillen bei 12% der eingeschlossenen Patienten eine Immunsuppression vorlag.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>lichen oder zur Verfügung zu stellen.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine. Sanofi bittet den G-BA, die von Sanofi dargestellten Analysen zur DeCOG Studie anhand der im Dossier beigefügten Unterlagen in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p>	
S. 17	<p><b>Anmerkung:</b> Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien“ stellt das IQWiG fest, dass Sanofi für die systematische Literaturrecherche keine Begründung hinsichtlich der Einschränkung auf ECOG-PS 0/1 gibt. Diese Einschränkung ist nicht sachgerecht, da gemäß der Fachinformation zu Cemiplimab keine Einschränkung in Bezug auf den ECOG-PS vorgesehen ist.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Die von Sanofi durchgeführte systematische Literaturrecherche zielte auf eine Identifikation von Studien ab, die für einen (indirekten) Vergleich geeignet sind. Daher wurde sich bei der Erstellung der Suchstrategie an den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie R2810-ONC-1540 orientiert. Dies schließt eine Spezifikation hinsichtlich des ECOG-PS ein. Die Fachinformation sieht Sanofi dafür als ungeeignet an.</p>	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	
S. 19	<p><b>Anmerkung:</b> Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Zweckmäßige Vergleichstherapien“ stellt das IQWiG fest, dass Sanofi zwar die beiden EGFR-Inhibitoren Cetuximab und Panitumumab bei der Bestimmung der ZVT berücksichtigt, aber beispielsweise Erlotinib und Gefitinib unberücksichtigt lässt, ohne dies zu begründen.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Entsprechend der Auflistung der therapeutischen Maßnahmen zur Konkretisierung der Therapien nach Maßgabe des Arztes, hat der G-BA die Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht erwähnt, so dass Sanofi diese nicht als Teil der ZVT betrachtet, auch wenn diese in der Praxis und im Rahmen von Studien mangels zugelassener Alternativen sicherlich gelegentlich eingesetzt werden.</p> <p>Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs am 24.05.2018 für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (Teilpopulation A), folgende Therapieoptionen für die systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien</li> </ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>– u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab – Immuntherapeutika.</p> <p>Nachdem die Tyrosinkinase-Inhibitoren zu keinem der oben aufgeführten systemischen antineoplastischen Maßnahmen zu rechnen sind und die Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht über denselben Stellenwert wie die Immuntherapeutika verfügen, die darüber hinaus über einen mit Cemiplimab vergleichbaren Wirkmechanismus verfügen, wurden Erlotinib und Gefitinib bei der Suche nach Studien zur ZVT nicht weiter berücksichtigt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	
S. 20	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Studienselektion“ stellt das IQWiG die Frage, weshalb die retrospektive Studie Jarkowski 2016 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurde, obwohl diese von Sanofi im Rahmen einer ähnlichen Fragestellung beim NICE vorgelegt wurde. In diesem Kontext weist das IQWiG auch darauf hin, dass die retrospektive DeCOG Studie, die über die Publikation von Hillen 2018 ermittelt wurde, nicht ausgeschlossen wurde, obwohl die Informationen, die aus den Publikationen von Jarkowski 2016 und Hillen 2018 vorliegen, grundsätzlich vergleichbar sind.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Bei der Beantwortung der Frage des IQWiG sind zwei Aspekte zu berücksichtigen: Zum einen basiert die NICE Bewertung auf der gesamten Studienpopulation, ohne weitere Unterteilungen in Teilpopulationen, und zum anderen lagen für die DeCOG Studie, die über die Hillen Publikation identifiziert wurde und mit deren Dateneignern Sanofi in Kontakt getreten war, patientenindividuelle Daten vor. Ein Umstand, der auf die Studie von Jarkowski 2016 nicht zutrif.</p> <p>Die Unterlagen, die von Sanofi beim NICE eingereicht wurden, und die zu einer positiven Entscheidung des NICE führten, schlossen einen Vergleich der Daten der Zulassungsstudie mit den Daten aus Jarkowski 2016 ein. Dabei wurde ein Vergleich über beide vom G-BA festgelegten Teilpopulationen hinweg durchgeführt. Eine Aufteilung in Patienten mit und ohne Vortherapie, wie dies anhand der patientenindividuellen Daten der DeCOG Studie möglich war, wäre also nicht durchführbar gewesen, da wie erwähnt keine Zugriffsmöglichkeit auf die patientenindividuellen Daten der Jarkowski-Studie bestand. Dies wäre in zweierlei Hinsicht ungünstig für die Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung gewesen. Zum einen war es die Absicht von Sanofi die Teilpopulationen, die vom G-BA im Beratungsgespräch vorgeschlagen wurden, abzudecken, wenn gleich Sanofi eine Aufteilung der Teilpopulation B in Patienten, die für eine weitere zielgerichtete Therapie in Frage kommen (Teilpopulation B1 im Dossier) und Patienten, für die lediglich BSC noch eine Therapieoption darstellt (Teilpopulation B2 im Dossier), für angemessen erachtet, um die aktuelle medizinische Praxis und den wachsenden wissenschaftlichen Kenntnisstand im Anwendungsgebiet widerzuspiegeln. Zum anderen ist die Verwendung von patientenindividuellen Daten auf beiden Seiten des indirekten (historischen) Vergleichs hinsichtlich</p>	<p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>der Möglichkeiten, das Verzerrungspotential eines indirekten Vergleichs in geeigneter Weise zu adressieren, vorteilhaft.</p> <p>Der Einschluss der DeCOG Studie über die Hillen Publikation beruht demnach auf dem Umstand, dass die patientenindividuellen Daten der DeCOG Studie verfügbar waren. Dieser Umstand, der aus den Ein- und Ausschlusskriterien nicht eindeutig hervorgeht, unterscheidet in der Tat die weitere Verwendung von Hillen 2018 im Vergleich zu Jarkowski 2016. Die Präferenz für patientenindividuelle Daten zur Durchführung des indirekten Vergleichs wurde im vorangestellten Abschnitt bereits erläutert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Sanofi bittet den G-BA bei der Bewertung der Studienselektion zu berücksichtigen, dass neben den aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien, die zur Identifizierung der relevanten Publikationen führten, die Verfügbarkeit von patientenindividuellen Daten bei der letztendlichen Selektion der Studien, die im Dossier zur Abbildung der ZVT herangezogen wurden, berücksichtigt wurde.</p>	
S. 20	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Bibliografische Recherche“ stellt das IQWiG fest, dass Sanofi bei der systematischen Literaturrecherche für BSC keine konkreten Interventionen berücksichtigt hat, sondern lediglich einen breiteren Suchblock verwendet hat. Dadurch kann keine ausreichend hohe Sensitivität erzielt wer-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>den.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Bei der Durchführung der systematische Literaturrecherche hat sich Sanofi an der Methodik des Cochrane Handbuchs für systematische Übersichtsarbeiten orientiert (Higgins 2011). Demnach sollte bei der Erstellung der Suchstrategie eine Balance zwischen Sensitivität und Präzision sowie zwischen der Gründlichkeit der Suche und der Effizienz in der Verwendung der eigenen Ressourcen gefunden werden. Eine Recherche nach einzelnen Interventionen im Rahmen von BSC sieht Sanofi demnach als eine zu umfangreiche und nicht zielführende Strategie an.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	<p>Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.</p>
S. 20	<p><b>Anmerkung:</b> Im Kapitel 2 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Studienselektion“ stellt das IQWiG fest, dass Sanofi für die systematische Literaturrecherche keine Begründung hinsichtlich der Einschränkung auf das Jahr 2004 gibt.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>Sanofi holt dies gerne nach. Die Einschränkung ergibt sich aus dem Zeitraum der Zulassung der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Diese zielgerichteten Therapien werden seit einigen Jahren erfolgreich off-Label im Anwendungsgebiet eingesetzt. Dies führt auch zur Erwähnung dieser Therapien in einschlägigen Leitlinien und zum Einschluss dieser Therapien in die ZVT-Liste. Eine Betrachtung der Behandlungssituation vor der grundsätzlichen Verfügbarkeit von zielgerichteten Immun-Onkologika wäre daher nicht zielführend, da diese Situation nicht mit der Situation der Patienten in den Kohorten der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 vergleichbar wäre. Insofern erschien Sanofi eine Einschränkung der Literatursuche auf die letzten 15 Jahre als sinnvoll und zweckmäßig, um eine vergleichbare Datenbasis für den indirekten (historischen) Vergleich zu identifizieren.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	Ihre Anmerkung wird zur Kenntnis genommen.
S. 27 f, S. 30 f.	<p><b>Anmerkung:</b> Im Kapitel 3 des IQWiG Berichtes Nr. 832 „Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie“ werden die Angaben von Sanofi zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt und mit Unsicherheit behaftet beschrieben. Diese Einschätzung fußt zum einen auf einer fehlenden Hochrechnung der Inzidenzraten auf das Jahr 2017 und zum anderen auf der Vernachläss-</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>sigung der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium befinden sowie Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Cemiplimab infrage kommen. Aufgrund veralteter Daten (1990 bis 2005 bzw. 2002 bis 2008) sind die Rechenschritte zur Quantifizierung der Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenen cSCC zudem mit Unsicherheit behaftet und Veröffentlichungen des RKI und der GEKID aus dem Jahr 2017 zur Inzidenz des cSCC geben eine fast doppelt so hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten an. Darüber hinaus wird vom IQWiG festgestellt, dass die Eingrenzung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten ohne Immunsuppression sich nicht aus der Fachinformation von Cemiplimab erschließen lässt und Anteilswerte aus klinischen Studien nur bedingt für die Aufteilung der Zielpopulation gemäß der gegebenen Fragestellungen 1 und 2 geeignet sind.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Sanofi hat seiner Ansicht nach unter Berücksichtigung aller relevanten und geeigneten Evidenz die Herleitung der Zielpopulation vorgenommen. Wie vom IQWiG bereits bestätigt, wird in mehreren Quellen auf die Unsicherheit der selbst dargestellten epidemiologischen Zahlen hingewiesen (GEKID 2017; RKI 2017). Es wurden die aktuellsten Quellen verwendet, die auch hinsichtlich der Robustheit und Validität für eine möglichst genaue Bestimmung der Zielpopulation geeignet sind.</p> <p>Auf Basis der besten verfügbaren epidemiologischen Evidenz kann die Anzahl der</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>Patienten in Deutschland, die an cSCC erkrankt sind, abgeschätzt werden. Dabei werden zusätzlich die Progressionsraten für Patienten, bei denen die Erkrankung metastasiert, sowie Patienten mit einem lokalen Rezidiv berücksichtigt, welche aus Ermangelung spezifischerer Quellen als Annäherung für das lacSCC angesehen werden.</p> <p>Bezüglich der vorgebrachten Kritikpunkte ist aus Sicht von Sanofi folgendes anzumerken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Für die Prävalenz der Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnose in einem metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium befinden sowie Patientinnen und Patienten aus dem Vorjahr mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die im aktuellen Betrachtungsjahr für eine Behandlung mit Cemiplimab infrage kommen, konnten keine geeigneten Quellen identifiziert werden.</li> <li>– Sanofi sieht die vom IQWiG vorgeschlagene Erhöhung der Inzidenzraten des cSCC auf nahezu das Doppelte als äußerst kritisch an. Die vom IQWiG referenzierten epidemiologischen Daten der GEKID betrachten die Gesamtheit der im ICD-10 C44 berücksichtigten Patienten. Diese schließen allerdings alle Patienten mit einem nicht-melanotischen Hautkarzinom ein. Auf Basis der aktuell verfügbaren Literatur ist davon auszugehen, dass nur rund 20 % dieser Patienten dem cSCC zuzuordnen sind. Es ist daher von einer starken Überschätzung auszugehen.</li> <li>– Es wird davon ausgegangen, dass Patienten, die unter anderem aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation immunsupprimiert sind, aufgrund des</li> </ul>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

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)
	<p>Wirkmechanismus von Cemiplimab nicht für eine Therapie damit in Betracht kommen.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Wie bereits im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme angeführt, hat Sanofi für die Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Fragestellung 1 bzw. Fragestellung 2 neben den eigenen Studiendaten auch die zum Zeitpunkt der Dossiererstellung aktuellste Evidenz aus Real World Daten herangezogen (Amaral 2019a; Chaplain 2019; Hillen 2018; Sanofi 2019b).</li></ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Keine.</p> <p>Sanofi bittet den G-BA, die von Sanofi ermittelten Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in seiner Beschlussfassung zu übernehmen.</p>	

## Anhang 1

- Aktualisierte Programmcodes für den indirekten Vergleich zwischen R2810-ONC-1540 und DeCOG

### Referenzliste

1. Amaral T., Osewold M., Presser D. et al. 2019a. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019 (0), S. 1–8.
2. Amaral T., Osewold M., Presser D. et al. 2019b. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns: Supplement 0*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019 (0), S. 1–2.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut. Langversion 1.0 - Juni 2019*. AWMF-Register Nr. 032/022OL. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische\\_Keratosen\\_und\\_PEK/LL\\_Aktinische\\_Keratosen\\_und\\_PEK\\_Langversion\\_1.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_und_PEK_Langversion_1.0.pdf), abgerufen am: 08.07.2019.
4. Arunachalam D., Thirumoorthy A., Devi S. et al. 2011. *Quality of life in cancer patients with disfigurement due to cancer and its treatments*. Indian Journal of Palliative Care 17 (3), S. 184–190.
5. Berens A. M., Akkina S. R. und Patel S. A. 2017. *Complications in facial Mohs defect reconstruction*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 25 (4), S. 258–264.
6. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. European journal of dermatology : EJD 28 (1), S. 78–81.
7. Brougham, N. D. L. S., Dennett E. R., Cameron R. et al. 2012. *The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors*. Journal of surgical oncology 106 (7), S. 811–815.
8. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. JAMA Dermatology 152 (1), S. 106–108.
9. Chapalain M., Baroudjian B., Dupont A. et al. 2019. *Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma: treatment outcomes in a series of 42 patients*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019 (1), S. 1–25.
10. Chen A., Ali N., Boasberg P. et al. 2018. *Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab*. Journal of clinical medicine 7 (1), S. 1–8.
11. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM et al. 2005. *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years*. JAMA 294 (6), S. 681–690.
12. Clayman G. L., Lee J. J., Holsinger F. C. et al. 2005. *Mortality risk from squamous cell skin cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (4), S. 759–765.

13. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. Journal of Immunotherapy 40 (1), S. 36–38.
14. Degache E., Crochet J., Simon N. et al. 2018. *Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 32 (7), S. 257–258.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-050*. Data on file.
16. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2017. *Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C44 Sonstige Tumoren der Haut*. Verfügbar unter: [http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen\\_D.php?Method=INCIDENCE\\_EU&ICD10=C44&Year\\_from=2011&Year\\_to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on](http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C44&Year_from=2011&Year_to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on), abgerufen am: 25.06.2018.
17. Guminski A., Lim A. M., Khushalani N. I. et al. 2019. *Phase 2 Study of Cemiplimab, a Human Monoclonal Anti-PD-1, in Patients with Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (Group 1): 12-Month Follow-Up Poster*: 2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, June 1–4, Chicago, Illinois. Data on file.
18. Higgins J. P. T. und Green S. 2011. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.1.0*. Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>, abgerufen am: 09.05.2018.
19. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. 2018. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 96, S. 34–43.
20. Jarkowski A. 3., Hare R., Loud P. et al. 2016. *Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature*. American journal of clinical oncology 39 (6), S. 545–548.
21. Maubec E., Petrow P., Scheer-Senjarich I. et al. 2011. *Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 29 (25), S. 3419–3426.
22. Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. et al. 2018. *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine (NEJM) 379 (4), S. 341–351.
23. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade*. JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer - Version 2.2019*. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, abgerufen am: 07.06.2019.
25. Papadopoulos K. P., Owonikoko T. K., Johnson M. et al. 2018. *Cemiplimab (REGN2810): A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study*. Journal of Clinical Oncology 36 (5\_suppl), S. 195.
26. Ravulapati S., Leung C., Poddar N. et al. 2017. *Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?* The American Journal of Medicine 130 (5), S. e207-e208.

27. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2019a. *Primary Analysis CSR for Groups 2 and 3: A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death -1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - R2810-ONC-1540*. Data on File.
28. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2019b. *Zusatzanalysen R2810-ONC-1540*. Data on file.
29. Revenga Arranz F., Paricio Rubio, J F, Mar Vazquez Salvado, Ma et al. 2004. *Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 18 (2), S. 137–141.
30. Ribero S., Stucci L. S., Daniels G. A. et al. 2017. *Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence?* Curr Opin Oncol 29 (2), S. 129–135.
31. Robert C., Migden M. R., Peris K. et al. 2019. *Unlocking the Potential of Immuno-Oncology in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Checkpoint Blockade*. European Medical Journey (EMJ) 7 (Suppl 1), S. 2–10.
32. Robert Koch-Institut (RKI) 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2\\_017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDF FA.2\\_cid298?\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2_017/krebs_in_deutschland_2017.pdf;jsessionid=03C1659DC5AD782285C595D8F5ABDF FA.2_cid298?_blob=publicationFile), abgerufen am: 18.11.2019.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.
34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019b. *Historischer Vergleich zwischen R2810-ONC-1540 und Chart Review*. Data on file.
35. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019c. *Historischer Vergleich zwischen R2810-ONC-1540 und DeCOG*. Data on file.
36. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019d. *Neubewertung des Gesamtüberlebens - Logarithmische Transformation*. Data on file.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019e. *Post-hoc Analysen zur Lebensqualität für R2810-ONC-1540*. Data on file.
38. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. 2015. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline*. European Journal of Cancer 51 (14), S. 1–19.
39. Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. *Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. JAMA Dermatology 153 (1), S. 92–94.
40. Vries E. de, Trakatelli M., Kalabalikis D. et al. 2012. *Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study*. The British journal of dermatology 167 Suppl 2, S. 1–13.

## 5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom), Nr. 832, A19-60, Version 1.0, Stand: 30.10.2019
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die altersstandardisierte jährliche Inzidenzrate kutaner Plattenepithelkarzinome in Deutschland ist steigend und wird für 2010–2014 mit 26,9/100.000 berichtet (1). Es besteht eine deutliche Altersabhängigkeit; eine besondere Häufung und ein aggressiveres Wachstumsverhalten bestehen nach Organtransplantation und bei langfristiger Immunsuppression. Die erkrankungsspezifische Mortalität ist mit 0,65/100.000/Jahr für Männer und 0,30/100.000/Jahr für Frauen gering (1).</p> <p>Die komplette lokale Exzision bewirkt eine hohe Heilungsrate, Lokalrezidive werden bei 3–5 % beschrieben. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung wird auf 2–5 % geschätzt; das Fernmetastasierungsrisiko ist gering und wird mit 0,4 % berichtet (2).</p> <p>Bei lokal nicht sanierbaren Tumoren oder nach inkompletter Resektion besteht die Indikation zu einer Radiotherapie, in Einzelfällen auch als Radiochemotherapie (1;3). Bei Lymphknotenmetastasierung bewirkt eine regionäre Lymphadenektomie eine Verbesserung der Tumorkontrolle, bei signifikantem Lymphknotenbefall erfolgt danach eine adjuvante Radiotherapie.</p> <p>Eine systemische Therapie ist erst bei Fernmetastasierung oder nach Ausschöpfung operativer oder strahlentherapeutischer Optionen indiziert. Hierfür gibt es jedoch nur unkontrollierte, teils ältere Studien mit geringer Patientenzahl. Eingesetzt werden vor allem Platin-haltige Chemotherapien und EGFR-gerichtete Therapien wie Cetuximab oder Gefitinib, hiermit sind befristete Rückbildungen erreichbar. Die berichteten Remissionsraten variieren erheblich zwischen 15 % und 86 % (1;3;4); es gibt hierfür derzeit keine etablierte systemische Standardthe-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapie und keine arzneimittelrechtliche Zulassung.</p> <p>Cemiplimab wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) am 28.06.2019 mit einem „conditional approval“ zugelassen (2).</p> <p>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 (5).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, 7	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 550 1189 1141"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 550 456 624">Frage- stellung</th> <th data-bbox="456 550 927 624">Indikation</th> <th data-bbox="927 550 1189 624">ZVT<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 624 456 882">1</td> <td data-bbox="456 624 927 882">erwachsene 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</td> <td data-bbox="927 624 1189 882">eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 882 456 1141">2</td> <td data-bbox="456 882 927 1141">erwachsene 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</td> <td data-bbox="927 882 1189 1141">Best Supportive Care (BSC)<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.</p>	Frage- stellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>	1	erwachsene 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	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	2	erwachsene 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	Best Supportive Care (BSC) <sup>b</sup>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
Frage- stellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>									
1	erwachsene 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	eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes									
2	erwachsene 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	Best Supportive Care (BSC) <sup>b</sup>									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A S. 62</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 4–6, 9–12</p> <p>Dossier pU Modul 4A</p>	<p><b><u>Kritik an den eingereichten Studien</u></b></p> <p>Der pU schreibt im Modul 4A des Dossiers:</p> <p>„Untersuchungsergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen lagen aufgrund des ein-armigen Designs der Zulassungsstudie nicht vor. Daher war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.</p> <p>Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der ZVT wurde ein nicht-adjustierter (historischer oder naiver) indirekter Vergleich durchgeführt, bei dem die Ergebnisse der nicht kontrollierten Phase-II-Studie R2810-ONC-1540 und der nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie der DeCOG [Dermatologic Cooperative Oncology Group] verglichen wurden. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in beiden Studien wurde ein nicht-adjustierter Vergleich der relevanten Studienarme durchgeführt. Dieses Vorgehen stellt die bestmögliche Evidenz dar, erlaubt jedoch nur eingeschränkte Interpretation.“</p> <p>Dieses Vorgehen erlaubt keine tragfähige Interpretation, die Studienkollektive sind nicht vergleichbar: Die DeCOG-Studie (6) schloss eine erhebliche Anzahl von Patienten mit relevanten negativen Prognosefaktoren ein, welche für die R2810-ONC-1540-Studie ein Ausschlusskriterium bildeten: ECOG-Score &gt; 1, Zustand nach Organtransplantation, laufende oder innerhalb fünf Jahren stattgehabte immunsuppressive Therapie sowie maligne solide oder hämatologische Neoplasie. Bei einem erheblichen Anteil der Patienten in der DeCOG-Studie lag mindestens eines dieser ungünstigen Merkmale vor. Die Angabe des pU, dass die Patienten-</p>	<p>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.</p> <p>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 (IaSCC) 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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 102</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 104</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 104</p>	<p>populationen der Studien R2810-ONC-1540 und DeCOG als vergleichbar anzusehen seien, ist aus Sicht der AkdÄ nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>Kurzdarstellung der Studien</b></p> <p>Die Studie R2810-ONC-1540 (7) ist eine noch laufende, offene, nichtkontrollierte, multizentrische Studie an 193 Patienten mit mehreren Untergruppen. Relevant ist vor allem Gruppe 3, da die Patienten in den anderen Gruppen Cemiplimab nicht in der zugelassenen Dosierung erhielten. Diese Gruppe 3 wird vom pU für den indirekten Vergleich herangezogen, sie umfasst 56 Patienten, davon zwölf nur mit Lymphknotenmetastasen, 43 mit Fernmetastasen.</p> <p>Die DeCOG-Studie (6) ist eine retrospektive Untersuchung einer historischen Kohorte von Patienten, welche 2010 und 2011 in 24 Zentren in Deutschland und Österreich behandelt wurden. 99 Patienten wiesen einen ECOG-Score 0–1, 21 Patienten einen Score von 2–4 auf, bei 70 Patienten wird der Score nicht berichtet.</p> <p>Von den 190 eingeschlossenen Patienten der DeCOG-Studie wurden vom pU ausschließlich die systemisch behandelten berücksichtigt. Hiervon werden getrennt 33 Patienten mit ECOG 0/1/nicht berichtet und 15 Patienten mit ECOG 0–1 hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgewertet. Laut Publikation (6) erfolgten 23 Chemotherapien, davon sieben in Kombination mit Cetuximab. Weiterhin erfolgten 16 EGFR-gerichtete Therapien (15 Cetuximab-Monotherapien und eine Panitumumab-Monotherapie). 5/12 (42 %) der Platin-basierten Therapien bewirkten eine Remission, darunter eine komplette Remission (CR). Unter Cetuximab-basierten Therapien kam es bei 4/22 (18 %) zu einer Remission, darunter eine CR.</p>	<p>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 Ansprechrage, zur Dauer des Ansprechens und zur Zeit bis zur Progression der Erkrankung vor. Ein einmaliges Follow-up wurde im Mai 2014 durchgeführt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Leider erlaubt schon die enorme Heterogenität der Studienpopulation keinen Vergleich mit den Patienten der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540.</p> <p>Die hohe Verzerrung der eingereichten Daten hatte bereits schon das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kritisiert (8).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 6, 14–15</p>	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Den Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird zugestimmt. Cemiplimab ist eine wirksame neue Substanz zur Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms, jedoch kann ein Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels aussagekräftiger Daten nicht gezeigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, nicht belegt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_S3\\_Aktinische\\_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf) (letzter Zugriff: 11. November 2019). AWMF-Register-Nummer: 032/022OL. Langversion 1.0, Stand: Juni 2019.
2. European Medicines Agency (EMA): Libtayo® - Cemiplimab: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 7. November 2019). Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000, EMA/CHMP/368468/2019. London, 26. April 2019.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) -squamous cell skin cancer: <http://www.nccn.org/index.asp> (letzter Zugriff: 11. November 2019). Version 1.2020, Stand: 2. Oktober 2019.
4. Trodello C, Pepper JP, Wong M, Wysong A: Cisplatin and cetuximab treatment for metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *Dermatol Surg* 2017; 43: 40-49.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Libtayo® – 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: September 2019.
6. Hillen U, Leiter U, Haase S et al.: Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 2018; 96: 34-43.
7. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 341-351.
8. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Cemiplimab for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta592> (letzter Zugriff: 7. November 2019). London, 7. August 2019.

### 5.3 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	11.11.2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab - LIBTAYO
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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)
	<p>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.<sup>1</sup> Cemiplimab ist damit der erste zugelassene Wirkstoff in dieser Indikation.</p> <p>Der G-BA bestimmte für das Anwendungsgebiet zwei Teilpopulationen und legte folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) fest:</p> <p><b>Patientenpopulation A:</b> Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><b>zVT:</b> Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes</p> <p><b>Patientenpopulation B:</b> Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist</p> <p><b>zVT:</b> BSC</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

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)
	<p>Gemäß Modul 1 des Dossiers zu Cemiplimab schließt der G-BA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien</li> <li>• u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab</li> <li>• Immuntherapeutika</li> </ul> <p>in die Therapieoptionen für die systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes ein.<sup>1</sup> Der G-BA begründete seine Entscheidung zur zVT damit, dass keine der genannten Therapieempfehlungen in den allgemein anerkannten Leitlinien als Standardtherapie vorzuziehen wäre.<sup>1</sup></p> <p>Die Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie (Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 0.1) schlägt Therapieschemata zur Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinom als mögliche Option vor, die sonst zur Behandlung der mukosalen Plattenepithelkarzinom (Head and Neck Squamous Cell Cancer) bzw. des Mundhöhlenkarzioms verwendet werden.<sup>2</sup> Unter diesen Optionen wird die Therapieerfahrung mit Cetuximab in der deutschen S3-Leitlinie beschrieben.</p> <p>Auch die NCCN-Guideline (Squamous Cell Skin Cancer, 2019) spricht sich unter bestimmten Bedingungen für eine Therapie mit Cetuximab aus.<sup>3</sup></p>	

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi-Aventis. Cemiplimab\_Modul\_1. 2019.
2. Plattenepithelkarzinom\_der\_Haut\_2018-12. *Leitlinienprogramm Onkologie* 2018.
3. Schmults CD. Squamous Cell Skin Cancer. *National Comprehensive Cancer Network* 2019.

#### 5.4 Stellungnahme des vfa

Datum	22.11.2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Cemiplimab (Libtayo®) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Cemiplimab ist zugelassen 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. Das Arzneimittel wurde von der EMA unter Auflagen zugelassen („conditional approval“).</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, legt der G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes fest. Für (B) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, legt der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG folgt in seiner Bewertung dieser Aufteilung und sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Daten u.a. aus einem historischen Vergleich wurden vom IQWiG ausgeschlossen. Der Hersteller sieht in seinem Dossier insgesamt einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und begründet diesen mit Vorteilen beim Gesamtüberleben sowie beim Therapieansprechen.</p>	
<b>Best verfügbaren Evidenz ist angesichts der Besonderheiten der</b>	Für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem oder

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Therapiesituation zu berücksichtigen</b></p> <p>Der Hersteller leitet für Cemiplimab einen Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und begründet diesen mit positiven Trends beim Gesamtüberleben sowie beim Therapieansprechen insb. auf Grundlage des historischen Vergleichs. Diese Ergebnisse bleiben von IQWiG unberücksichtigt, insb. da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis eines solchen Vergleichs allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte (dramatischer Effekte) möglich wären.</p> <p>Festzustellen ist jedoch, dass bei der vorliegenden Therapiesituation auch gemäß der Feststellung der Zulassungsbehörde im Anwendungsgebiet von Cemiplimab ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf besteht. Cemiplimab ist zugleich die erste zugelassene Behandlungsoption im Anwendungsgebiet. Nach Auffassung des vfa sind diese Besonderheiten der Therapiesituation zu berücksichtigen und die best verfügbaren Evidenz in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt intransparent</b></p> <p>Es ist 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 sowie die ggf. vorliegenden Gründe für ihre Anpassung nicht dargelegt werden.</p> <p>Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweck-</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mäßigen 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

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

## 5.5 Stellungnahme des BPI

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab / Libtayo®
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt, stand bis zur Einführung von Cemiplimab eine zugelassene systemische Behandlungsoption nicht zur Verfügung. Die im Dossier vorgelegten Daten zeigen für den Wirkstoff zum einen ein Ansprechen in klinisch relevantem Ausmaß bei Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom. Zum anderen zeigen sie eine rasche, deutliche und anhaltende Tumorreduktion der Zielläsionen in Folge der Behandlung.</p> <p>Bei Patienten mit fortgeschrittenem, kutanen Plattenepithelkarzinom, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (Patientenpopulation B), wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Der G-BA wird gebeten zu prüfen, ob für einen Teil der Patientenpopulation B) gegenüber BSC nicht eine Behandlung mit Immuntherapeutika eine geeignetere Therapieoption sein kann und daher als zVT auszuwählen ist. Dies wird auch durch Daten der im Dossier vorgelegten Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 gestützt. Hier erhielt ein wesentlicher Anteil von Patienten Cemiplimab als Zweitlinientherapie, was über einen BSC-Ansatz hinausgeht.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Des Weiteren ist bei vorbehandelten Patienten die geringe Ansprechrate gegenüber einer weiteren Therapie zu berücksichtigen.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.6 Stellungnahme der DGHO, DGHNO, DGMKG

Datum	22. November 2019
Stellungnahme zu	Cemiplimab
Stellungnahme von	DGHO, DGHNO, DGMKG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die systemische Therapie von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (PEK). Cemiplimab gehört zur Substanzklasse der PD-1-Inhibitoren. Es ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen PEK, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Der pharmazeutischer Unternehmer schlägt eine weitere Subgruppenbildung für Patienten nach vorheriger medikamentöser Therapie vor. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Cemiplimab beim kutanen Plattenepithelkarzinom</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="3">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>weitere Subgruppen</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine systemische Vortherapie</td> <td>systemische, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td></td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>nach vorheriger medikamentöser (systemischer) Therapie</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>geeignet für medikamentöse Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	ZVT	pU			IQWiG		weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine systemische Vortherapie	systemische, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	nach vorheriger medikamentöser (systemischer) Therapie	Best Supportive Care	geeignet für medikamentöse Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>
Subgruppe			ZVT	pU			IQWiG																				
	weitere Subgruppen	Zusatznutzen		Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																					
keine systemische Vortherapie	systemische, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes		nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																					
nach vorheriger medikamentöser (systemischer) Therapie	Best Supportive Care	geeignet für medikamentöse Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-																					

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rapie		nicht geeignet für medikamentöse Therapie	nicht belegt	-		
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beim fortgeschrittenen oder metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom gibt es einen ungedeckten medizinischen Bedarf. Die Tumoren befinden sich zu einem Großteil in der Kopf-Hals-Region und führen im Rezidiv nach operativer/strahlentherapeutischer Vorbehandlung zu ausgeprägten Entstellungen wie auch funktionellen Problemen. Auch in der metastasierten Situation gibt es für diese Indikation keine zugelassenen Arzneimittel und keine systemische Standardtherapie.</li> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie bei geeigneten Patienten ist eine systemische Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes, bei nicht geeigneten Patienten Best Supportive Care.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1540, eine multinationale, nicht-randomisierte Studie. Aus dieser Studie wurde die Daten der Patientengruppe 3 mit der zugelassenen Dosierung von Cemiplimab ausgewertet.</li> <li>• Unter Cemiplimab erreichten 40% der Patienten eine Remission, die Remissionen sind nachhaltig.</li> <li>• Cemiplimab ist gut verträglich. Das Nebenwirkungsprofil entspricht den PD-1-Inhibitoren.</li> </ul> <p>Mit Cemiplimab hat sich das Behandlungsportfolio für diese klinisch problematische Patientengruppe sinnvoll erweitert. Cemiplimab ist wirksam, der Therapieeffekt ist nachhaltig. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender Daten nicht möglich.</p>						

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor. Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts sind im Jahr 2014 in Deutschland etwa 29.300 Männer und 20.100 Frauen erstmalig an einem kutanen Plattenepithelkarzinom erkrankt. Die Inzidenz stieg in den letzten 30 Jahren in Deutschland schätzungsweise um das 4-fache an [1]. Die Daten aus dem Hautkrebsscreening in Schleswig-Holstein und die ersten Daten aus dem bundesweiten Hautkrebsscreening deuten an, dass die Inzidenz der nichtmelanozytären Hauttumoren durch unvollständige Dokumentation in den Krebsregistern bisher unterschätzt wurde [1]. In den USA wird die Zahl der Erkrankten auf 700.000/Jahr geschätzt, die Zahl der krankheitsbedingten Todesfälle auf 15.000 [2].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Standard ist die chirurgische Exzision, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Exzisionsrand &lt;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.</p> <p>Das kutane Plattenepithelkarzinom hat ein relativ geringes Metastasierungsrisiko. Die Metastasierungsrate wird mit 4-5% angegeben [1, 3]. Die Datenlage ist aufgrund des Fehlens prospektiver Studien mit hohen Patientenzahlen etwas unsicher. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine vertikale Tumordicke &gt;6 mm, ein horizontaler Tumordurchmesser &gt;20 mm, Entdifferenzierung, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Lippe oder Ohr, Immunsuppression.</p> <p>Es gibt keine kontrollierten oder randomisierten Studien zum Nutzen der systemischen Therapie beim</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom. Deshalb empfiehlt die aktuelle S3 Leitlinie vom Juni 2019, dass „eine systemische Therapie vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien erfolgen sollte, und dass die Indikation und Festlegung der Systemtherapie in einem interdisziplinären Tumorboard gestellt werden sollte“ [1]. Daten aus Phase-II-Studien und aus Fallserien zeigen eine Wirksamkeit von platinbasierter Chemotherapie, 5-Fluorouracil und Bleomycin. Polychemotherapie steigert die Remissionsraten auf bis zu 80%, bei jedoch nur kurzer Remissionsdauer. Ebenfalls wirksam sind Interferon alpha und 13-cis-Retinsäure. Auch mit gezielten Arzneimitteln gegen den EGF-Rezeptor wie Cetuximab, Panitumumab und Gefitinib werden Remissionen erzielt.</p> <p>Cemiplimab ist ein weiteres Arzneimittel aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren [4]. Immuncheckpoint-Inhibitoren sind bereits zugelassen beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (Schleimhaut), der Lunge, sowie im Bereich der kutanen Tumoren beim Melanom und beim Merkelzellkarzinom.</p> <p>Cemiplimab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper vom Typ IgG4. Er wird intravenös appliziert. Ergebnisse der Zulassungsstudie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Cemiplimab beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, kutanen Plattenepithelkarzinom</b></p> <table border="1" data-bbox="147 1179 1379 1377"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Patienten</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup> (%)</th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (Monate)</th> <th>ÜL<sup>4</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dossier [5]</td> <td>ohne systemische Vortherapie</td> <td>Cemiplimab</td> <td>36</td> <td>38,9<sup>5</sup></td> <td>10,4</td> <td>81,9<sup>6</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)	ÜL <sup>4</sup>	Dossier [5]	ohne systemische Vortherapie	Cemiplimab	36	38,9 <sup>5</sup>	10,4	81,9 <sup>6</sup>	
Studie	Patienten	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup> (%)	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)	ÜL <sup>4</sup>									
Dossier [5]	ohne systemische Vortherapie	Cemiplimab	36	38,9 <sup>5</sup>	10,4	81,9 <sup>6</sup>									

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach systemischer Vortherapie	<b>Cemiplimab</b>	<b>20</b>	<b>40,0</b>	<b>n.e.<sup>7</sup></b>	<b>70</b>	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR – Remissionsrate; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Gesamtüberlebenszeit; <sup>5</sup> <b>Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>6</sup> Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; <sup>7</sup> n.e. – Median nicht erreicht;</p> <p>Cemiplimab wurde von der FDA im September 2018, von der EU im Juli 2019 zugelassen.</p>							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Cemiplimab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Der G-BA hat zwei Subgruppen und für nicht systemisch vortherapierte Patienten eine Therapie nach Maßgabe des Arztes, für systemisch vortherapierte Patienten Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer bildet bei den vortherapierten Patienten zwei weitere Subgruppen in Abhängigkeit von der Eignung des Patienten für eine weitere systemische Therapie.</p> <p>Die Festlegungen des G-BA entsprechen dem Stand des Wissens und dem praktischen Vorgehen in der Betreuung dieser Patienten.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1540, eine multinationale, nicht-randomisierte Studie. In dieser Studie wurden/werden Patienten in 5 unterschiedliche Gruppen rekrutiert. Die Gruppen unterschieden sich nach Krankheitsstatus sowie Dosis und Intervall der Therapie mit Cemiplimab. Die Rekrutierung in die Gruppen 1 – 3 mit insgesamt</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine noch laufende, offene, nichtkontrollierte, multizentrische Phase II Studie zu</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p>193 Patienten ist abgeschlossen. In der Nutzenbewertung werden nur die Patienten der Gruppe 3 mit 56 Patienten berücksichtigt. Sie erhielten die zulassungskonforme Dosis von Cemiplimab mit 350 mg alle 3 Wochen i.v.</p> <p>Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt, die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Daten aus der Studie R2810-ONC-1540 wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].</p> <p>Datenschnitt war der 20. September 2018. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Behandlungsdauer 34,25 Monate.</p> <p>Zum Vergleich von Cemiplimab mit anderen Formen systemischer Therapie werden Daten der Dermatologic Oncology Cooperative Group (DeCOG) vom pharmazeutischen Unternehmer genutzt. Die Daten beruhen auf Ergebnissen einer nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie. Es enthält Daten von Patienten aus Deutschland und Österreich, die im Studienzeitraum mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, kutanem Plattenepithelkarzinom behandelt wurden.</p>	<p>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.</p> <p>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 Zen-</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
		<p>tren 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.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b> <b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Die Mortalität war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der Überlebenszeit war zum Datenschnitt nicht erreicht. Die Überlebensraten nach 12 Monaten liegen bei 81,9% (lokal fortgeschritten) und 70,0 Monaten (metastasiert).</p> <p>Unklar ist, warum bei einer medianen Behandlungsdauer von 34,25 Monaten zum Datenschnitt nur Daten zum Überleben nach 12 Monaten berech-</p>	<p>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.</p> <p>Der Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist mit einer hohen Ergebnisunsicherheit verbunden, weswegen Aussagen zu einem Zusatznutzen nur bei ausreichend großen Effekten abge-</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	net werden.	leitet 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.
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit liegt bei Patienten ohne Vortherapie bei 10,4 Monaten, für Patienten mit Vortherapie wurde er nicht erreicht.</p> <p>Das Ergebnis wirkt ungewöhnlich, weil Patienten nach Vortherapie im Allgemeinen die schlechtere Prognose haben. Die Kurven in der Kaplan-Meier-Schätzung liegen eng beieinander, so dass es sich hier wohl nicht um eine reale Differenz handelt, sondern eher um eine Folge der Statistik</p>	Weitere Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	und der Darstellung zum Zeitpunkt des Datenschnitts.	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Remissionsrate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie liegt bei 38,9% für Patienten ohne und bei 40,0% für Patienten mit Vortherapie.</p> <p>Die Rate von Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen nach 12 Monaten liegt bei &gt;90%.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebögen eingesetzt. Dabei wurde im intraindividuellen Vergleich, d. h. im Vergleich zu den individuellen Ausgangsdaten (Baseline), für keine der Funktionsskalen oder für den globalen Gesundheitsstatus der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte erreicht.</p>	<p>Weitere Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Bei 22 Patienten (39,3%) trat ein schweres unerwünschtes Ereignis oder eine Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4 auf. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Cemiplimab sind (in absteigender Häufigkeit): Diarrhoe, Fatigue, Übelkeit, Obstipation, Hautausschlag, Husten, Appetitverlust, Pruritus, Kopfschmerzen, Xerodermie, Anämie, Hypothyreose erhöhte GPT und Pneumonitis.</p> <p>Diese Nebenwirkungen sind Substanzklasseneffekte der PD-1-Inhibitoren.</p> <p>3 der 56 Patienten (5,4%) brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.</p>	<p>Weitere Vergleiche für die patientenrelevanten Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht vorgelegt.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Zusätzlich zu den Unterlagen im Dossier des pU wurde eine weitere Studie zum Effekt systemischer Therapie bei Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom identifiziert. Der indirekte Vergleich wird nicht akzeptiert.</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Mit Cemiplimab wurde ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor von der EU zugelassen, jetzt für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, kutanem Plattenepithelkarzinom. Die Wirksamkeit ist gut, die Remissionsrate liegt bei etwa 40%. Die Remissionen sind nachhaltig mit einer hohen Rate anhaltender Remissionen nach 12 Monaten. Die Ergebnisse sind nicht überraschend: Die Wirksamkeit von Pembrolizumab in dieser Entität war bereits früher gezeigt worden [6].</p> <p>Trotz der beeindruckenden Daten ergeben sich einige, offene Fragen:</p> <p><u>Ist Cemiplimab wirksamer als Chemotherapie?</u></p> <p>Leider liegen keine Daten randomisierter Vergleiche vor. Angesichts der Zahl betroffener Patienten ist eine randomisierte Studie möglich. Als Vergleich wäre eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes oder eine platinhaltige Chemotherapie möglich. Ob eine randomisierte Studie jetzt noch möglich ist, ist fraglich. Die Ansprechrate von Cemiplimab liegt etwa im Bereich von platinhaltiger Chemotherapie, die Remissionsdauer</p>	<p>Teilpopulation a)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Teilpopulation b)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p>unter Cemiplimab ist deutlich länger [7].</p> <p>Die Nebenwirkungsrate unter Cemiplimab ist deutlicher niedriger als unter platinhaltiger Chemotherapie. Darüber müssten Patienten aufgeklärt werden, das macht eine Zustimmung zur Randomisierung fraglich.</p> <p><u>Ist der Effekt von Cemiplimab nachhaltig?</u></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit war kein Endpunkt der Zulassungsstudie. Die bisher erhobenen und im Dossier dargestellten Daten betreffen nur einen kurzen Zeitraum. Hier sind nachhaltige Daten erforderlich. Die Daten zur Remissionsdauer suggerieren, dass die Effekte von Cemiplimab nachhaltig sein können.</p> <p><u>Welche Patienten profitieren von Cemiplimab?</u></p> <p>Auch diese Frage ist offen. Daten zur Tumorbiologie fehlen. Beim Plattenepithelkarzinom der Lunge gab es Hinweise auf eine Relevanz der PD-L1-Expression, auch auf einen Einfluss der Mutationslast. Diese Fragen sind offen, müssen aber auch beim kutanen Plattenepithelkarzinom wis-</p>	

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

DGMKG Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

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)
	<p>senschaftlich bearbeitet werden. Es mehren sich die Hinweise, dass kutane Plattenepithelkarzinome im Vergleich zu Schleimhaut-Plattenepithelkarzinomen eine deutlich höhere Mutationslast aufweisen. Diese Beobachtung korreliert mit der höheren Ansprechrate unter PD-1/PD-L1-Inhibition [8]. Der pharmazeutische Unternehmer hatte eine zusätzliche Subgruppe bei den Patienten nach systemischer Vortherapie gebildet, abhängig vom Allgemeinzustand. Auch das ist ein relevanter Parameter für die Therapieentscheidung. Auch Kombinationen mit anderen Therapieformen, z. B. mit Bestrahlung sind vielversprechend, allerdings aktuell noch Gegenstand laufender Studien [9].</p> <p>Mit Cemiplimab steht jetzt erstmals eine zugelassene Immuntherapie für Patienten kutanem Plattenepithelkarzinom zur Verfügung. Die Therapie ist wirksam. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist mangels vergleichender und nachhaltiger Daten nicht möglich.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom der Haut, 2019. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022OLI\\_S3\\_Aktinische\\_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf)
2. Kauvar ANB, Arpey CJD, Hruza G et al.: Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatologic Surg* 41:1214-1240, 2015. DOI: [10.1097/DSS.0000000000000478](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000478)
3. Rogers HW, Weinstock MA, Feldman SR et al.: Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (Keratinocyte Carcinomas) in the US population, 2012. *JAMA Dermatol* 151:1081-1086, 2015. DOI: [10.1001/jamadermatol.2015.1187](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1187)
4. Ahmed SR, Petersen E, Patel R et al.: Cemiplimab-rwlc as first and only treatment for advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Exp Rev Clin Pharm* 12:947-951, 2019. DOI: [10.1080/17512433.2019.1665026](https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1665026)
5. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 379:341-351, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805131](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805131)
6. Zalaudek I, Corneli P, Vernoni S et al.: Patterns of response and acquired resistance to the programmed death-1 inhibitor pembrolizumab in Stage III metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther Oct* 8: e13107, 2019. DOI: [10.1111/dth.13107](https://doi.org/10.1111/dth.13107)
7. [Hillen U, Leiter U, Haase S et al.](#): Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* 96:34-43, 2018. DOI: [10.1016/j.ejca.2018.01.075](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.075)
8. [Migden MR, Khushalani NI, Chang ALS et al.](#): Primary analysis of phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). ASCO 2019, Abstract 6015. [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.6015](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.6015)
9. [Vaidya P, Mehta A, Ragab O et al.](#): Concurrent radiation therapy with programmed cell death protein 1 inhibition leads to a complete response in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *JAAD Case Rep* 5:763-766, 2019. DOI: [10.1016/j.jdc.2019.06.026](https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.06.026)

## 5.7 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	20.11.2019
Stellungnahme zu	A19-60 Cemiplimab
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

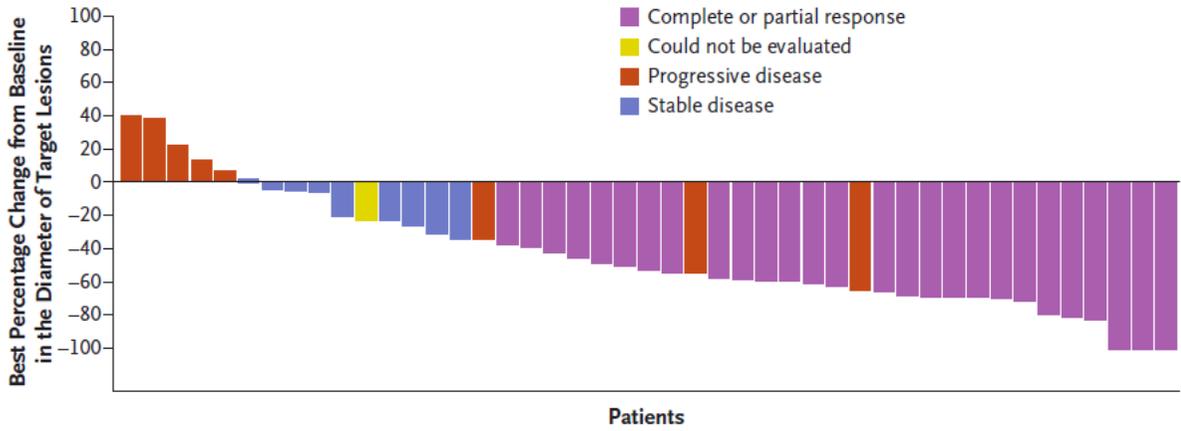
## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft nimmt im Folgenden zur IQWiG-Bewertung von Cemiplimab vom 30.10.2019 Stellung.</p> <p>Kutane Plattenepithelkarzinome (cSCC) zählen nach den Basalzellkarzinomen zu den häufigsten bösartigen Hauttumoren und werden häufig zum sogenannten "hellen" Hautkrebs, im Englischen "non-melanoma skin cancer", NMSC zusammengefasst. Im Unterschied zum Basalzellkarzinom hat das kutane Plattenepithelkarzinom jedoch eine nicht unerhebliche Metastasierungstendenz. Eine Ausbreitung erfolgt überwiegend lymphogen und so zählen regionale Lymphknotenmetastasen, aber auch Lungenmetastasen zu den häufigsten Manifestationen des metastasierten cSCC. Ähnlich wie beim BCC leidet aber auch ein Teil der Patienten unter lokal fortgeschrittenen und nicht mehr sinnvoll durch Operation und/oder Strahlentherapie zu kurierenden Tumoren.</p> <p>Im metastasierten Stadium liegt die mittlere Überlebenszeit von Patienten mit cSCC bislang unter 12 Monaten im Median entsprechend einer 1-Jahres-Überlebensrate von 50% Prozent.[1-3] Es fehlen jedoch größere systematische Untersuchungen mit ausreichend hohen Patientenzahlen. Damit gehört das metastasierte cSCC zu den aggressiv verlaufenden Tumorerkrankungen.</p> <p>Für das lokal fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom (IacSCC) ist der Kenntnisstand bezüglich Prognose, Überlebensdaten und der Bedeutung systemischer Therapiemaßnahmen relativ unübersichtlich. Dies liegt an der Heterogenität der in der Literatur beschriebenen Patientenpopulationen, vor allem aber auch an der Schwierigkeit einer operationalen Definition für die Kategorie "lokal fortgeschritten". Beschrieben sind mediane Gesamtüberlebenszeiten von 8 bis 53 Monaten verbunden mit einer 2-Jahres-Gesamtüberlebensraten von knapp 50 bis 69 Prozent.[4-7]</p> <p>Die Behandlung von metastasierten oder lokal fortgeschrittenen cSCC mit konventioneller Chemotherapie ist in der Regel nicht sehr erfolgreich. Ein Ansprechen auf zytostatische Regime (v.a. Platin- oder 5-Fluoruracil (5FU)- oder Bleomycin-basierte Schemata) oder mit Re-</p>	<p>Siehe Anmerkungen zu spezifischen Aspekten.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

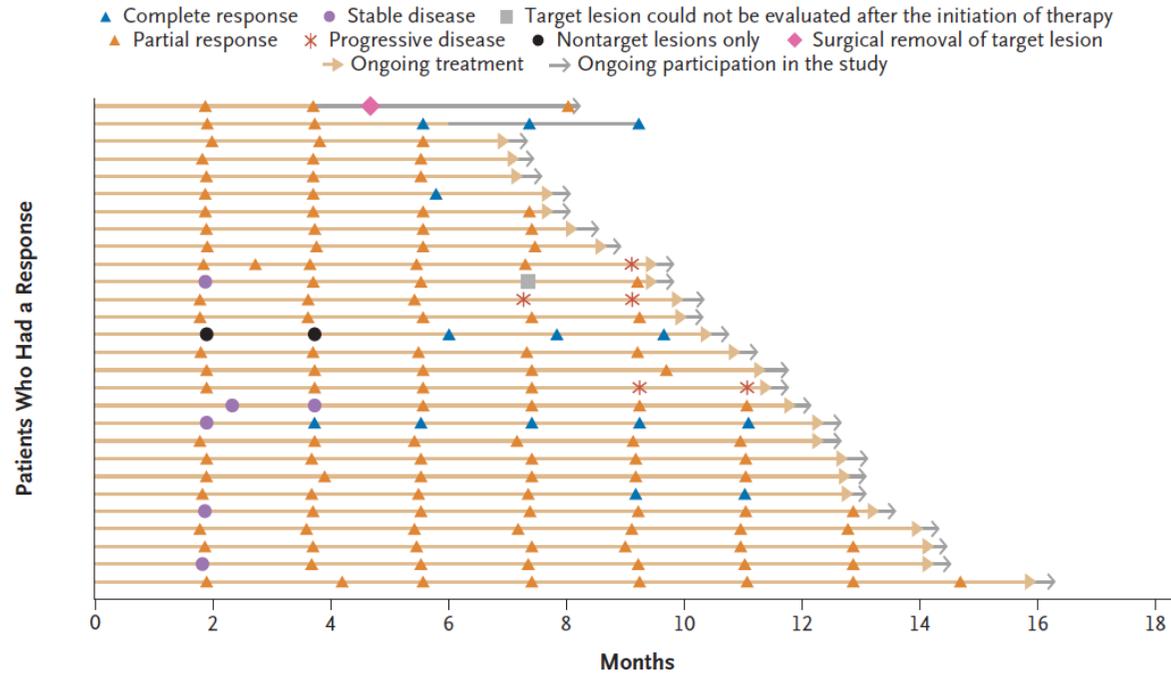
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tinoiden wird in unterschiedlichem Maße von 17% bis über 80%, im Mittel um 40% beschrieben. Allerdings ist das Ansprechen oftmals von kurzer Dauer und eine Verlängerung der Überlebenszeit ist bislang nicht nachzuweisen gewesen.[2, 3, 8, 9]</p> <p>Dies gilt auch für die Behandlung mit EGF-Rezeptor-Inhibitoren. Obwohl gelegentlich dauerhafte Remissionen beschrieben wurden, ist die Remissionsrate relativ niedrig und meist kurzlebig.[2, 5, 9, 10]</p> <p>Cemiplimab ist ein inhibitorischer Antikörper gegen den Programmed Death Rezeptor 1 (PD-1), mit dem eine sogenannte Immuncheckpoint-Blockade erzielt und dadurch die körpereigene Immunabwehr gegen Tumorzellen aktiviert wird. Mit der Zulassung von Cemiplimab als Immun-Checkpoint-Inhibitor konnte erstmals eine signifikante Verbesserung der Therapierbarkeit von Patienten mit fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Haut erreicht werden.</p> <p>Bei der als "Zulassungsstudie" fungierenden Phase-II-Studie von Midgen et al. handelt es sich dabei um eine nicht-kontrollierte Studie an Patienten (n=59) mit metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom. Zusätzlich wurde hier eine "Expansion"-Kohorte (n=26) von Patienten mit lokal (n=10) und/oder metastatisch (n=16) fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom in die Analyse einbezogen.[11]</p> <p>Die folgende Grafik aus der Studie zeigt die Zu- oder Abnahme der Metastasen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>A Best Tumor Response for 45 Patients in the Phase 2 Study</b></p>  <p>Bei den meisten Patienten zeigt sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Abnahme der Metastasen, was in einer Ansprechrate von 50% resultiert</p> <p>Progressionsfreies Überleben.</p> <p>Neben der Ansprechrate von 50% zeigte die Zulassungsstudie auch, dass das Ansprechen auf Cemiplimab -vergleichbar zu einer Chemotherapie- sehr schnell eintritt und in der Regel im ersten Staging (in der Studie nach 2 Monaten) nachweisbar ist (swimmers Plot, siehe unten). Das ist eine Besonderheit beim cSCC, da bei vielen Tumorentitäten die PD-1 gerichtete Immuntherapie erst verzögert ansprechen kann. Klinisch kann man dieses schnelle Ansprechen sehr gut sehen und damit sehr früh Ansprecher und nicht-Ansprecher unterscheiden, ergo die Therapie fortsetzen oder umstellen.</p> <p>Was die Studie im Besonderen ebenfalls zeigt, ist die im Vergleich zu o.g. herkömmlichen Chemotherapien die relative Dauerhaftigkeit des Ansprechens (siehe Abbildung mit "swimmers plot"). Unter den Patienten, die angesprochen haben, ist nach 12 Monaten ein Großteil noch weiter in Remission.[11]</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

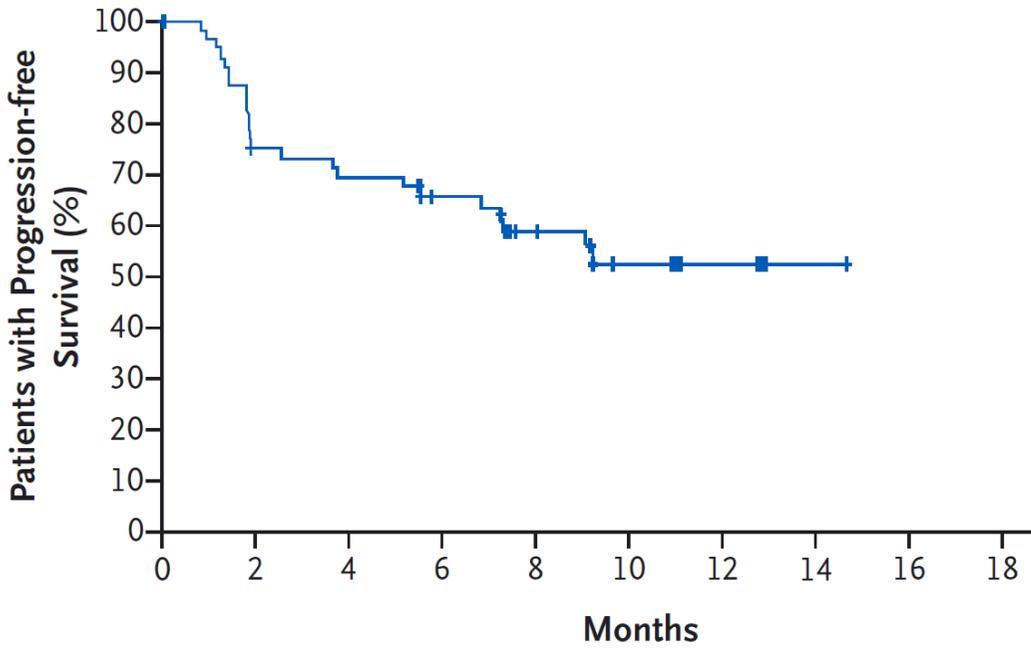
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

**Tumor Response over Time for 28 Patients in the Phase 2 Study**

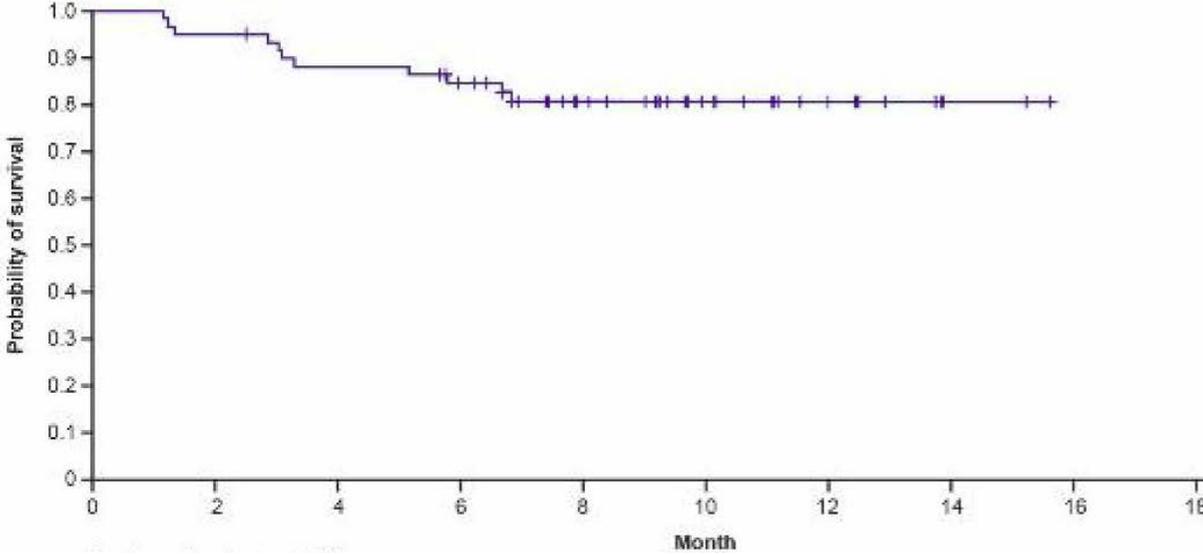


Entsprechend zeigt sich im progressionsfreien Überleben neben dem Anteil der frühzeitig progredienten Patienten ein abflachender Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve auf einem Niveau von ca. 50%.

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p data-bbox="145 1085 392 1125">Gesamtüberleben.</p> <p data-bbox="145 1141 1366 1244">Dies setzt sich im Gesamtüberleben fort. Während in den meisten historischen Betrachtungen das Überleben von Patienten mit metastasiertem cSCC um oder unter 50% lag, ist unter Cemiplimab ein bereits im 1.Jahr abflachender Kurvenverlauf zu sehen:</p>	

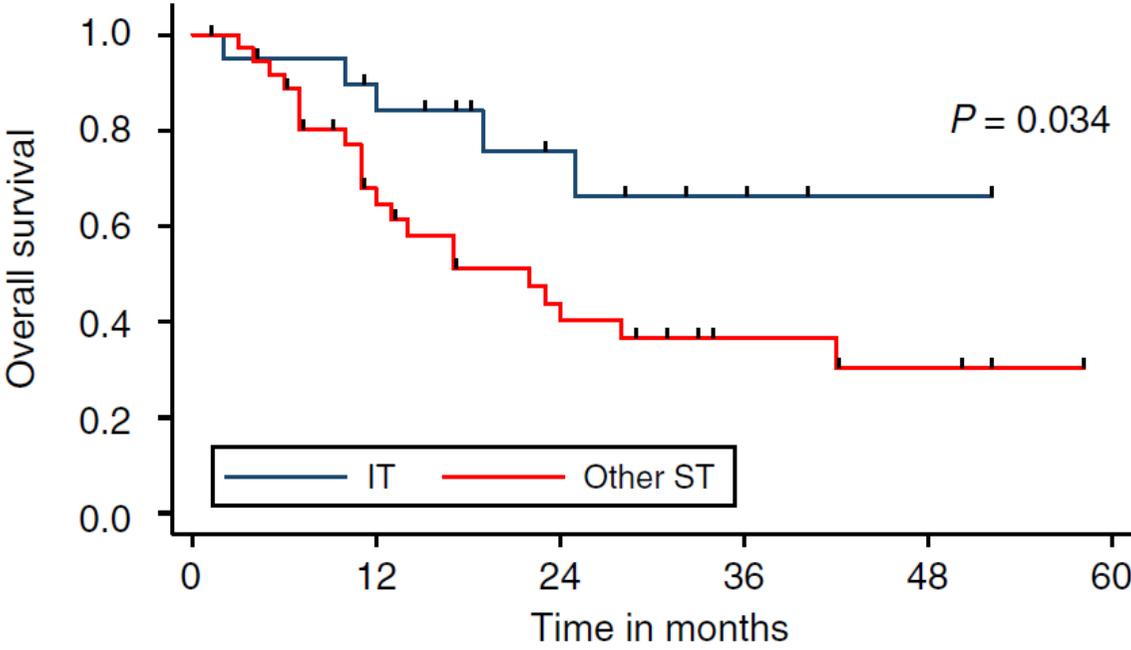
Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Abbildung zum Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem cSCC (n=59) unter Cemiplimab (aus [11]; Appendix)</p> <p>Die Kaplan-Meier-Analyse ergab ein geschätztes Gesamtüberleben von über 80% nach einem Jahr. Wenn man dies in den Kontext des üblichen klinischen Verlaufes bei Patienten mit metastasiertem cSCC setzen will, ergibt sich eine klare Verbesserung.</p> <p>Ältere Studien zeigen eine 1-Jahres-Überlebensrate von unter 50%. (Übersicht siehe [2])</p> <p>In einer deutschen Studie von Hillen et al. zeigt die Population Patienten mit metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom (n=113) ein 1-Jahres-Überleben von 84%. Allerdings sind in dieser Gruppe mehr als 50% mit operablen, meist nur solitären kleinen lokoregionären Lymphknoten inkludiert. Nimmt man diese aus, so zeigt die Gruppe der fortgeschritten metastasierten Patienten eine 1-Jahres-Überlebensrate von ca. 55%. [5]</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer weiteren kürzlich erschienenen Studie wurden 195 Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom retrospektiv analysiert.[6]</p> <p>Unter diesen befanden sich 116 Patienten im klinischen Stadium IV. Insgesamt konnten bei 57 Patienten durchgeführte antineoplastische medikamentöse Therapien analysiert werden.</p> <p>Unter diesen befanden sich neben herkömmlichen zytostatischen Chemotherapien und EGFR-Inhibitoren sowie deren Kombination auch Therapien mit Immuncheckpoint-Blockade.</p> <p>In der vergleichenden Analyse kommen die Autoren zu dem Schluss, dass sich die Immuntherapie den herkömmlichen Möglichkeiten als deutlich überlegen erweist.</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="725 379 1043 421" style="text-align: center;"><b>Systemic therapy</b></p>  <p data-bbox="190 555 235 817" style="transform: rotate(-90deg);">Overall survival</p> <p data-bbox="1137 529 1303 561"><math>P = 0.034</math></p> <p data-bbox="398 880 922 928">Legend: IT (blue line), Other ST (red line)</p> <p data-bbox="716 1034 981 1072" style="text-align: center;">Time in months</p> <p data-bbox="241 1098 1348 1216">Abb.: Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC unter einer medikamentösen Therapie. Unterschieden wurden Immuntherapie (IT; n=20) sowie sonstige, überwiegend zytostatische Chemotherapien (Other ST; n=37). Trotz kleiner Fallzahl zeigte die Immuntherapie ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (<math>p=0,034</math>; Log-Rank-Test) [6]</p> <p data-bbox="152 1279 542 1311">Sicherheit und Verträglichkeit.</p> <p data-bbox="152 1337 1361 1391">Da Patienten mit lacSCC und mcSCC im Schnitt 10 bis 15 Jahre älter sind als z.B. Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und entsprechend vermehrte Komorbiditäten und eine ver-</p>	

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>minderte Tolerabilität gegenüber Nebenwirkungen mitbringen, liegt ein besonderes Augenmerk in der Therapieentscheidung auf der Verträglichkeit.</p> <p>Erwartungsgemäß waren die meisten signifikanten Nebenwirkungen entzündlicher bzw. autoimmuner Natur. Wie bereits von den Erfahrungen mit der anti-PD1-Therapie beim Melanom her zu erwarten, war die Verträglichkeit insgesamt sehr gut, die meisten der autoimmunen/entzündlichen Nebenwirkungen waren gut beherrschbar und hatten keinen Therapieabbruch zur Folge. Tatsächlich war die Rate der Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen (5%) sogar noch niedriger lag als aus den Erfahrungen meisten Melanomstudien zu erwarten gewesen wäre.</p> <p>Zusammenfassend möchte die ADO im Hinblick auf den Nutzen und den Einsatz einer Immuntherapie mit Cemiplimab bei Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom folgende Punkte anbringen:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Therapie mit Cemiplimab stellt trotz Fehlens einer prospektiv vergleichenden Studie einen deutlichen Fortschritt in der Behandlung des fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinoms dar</li><li>2. Langfristige Daten zum Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom bleiben abzuwarten.</li><li>3. Die gute Verträglichkeit stellt einen weiteren Vorteil für den Einsatz von PD1-Antikörpern in der tendenziell älteren Patientenpopulation dar.</li></ol>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
u.a. S.3 Tab. 2	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wird hier relativ starr nach systemisch vorbehandelten und nicht systemisch vorbehandelten Patienten differenziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine medikamentöse Vortherapie: ZVT: antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe</li> <li>• Vortherapierte Patienten: ZVT: "best supportive care"</li> </ul> <p>Dies wird der individuellen klinischen Situation insofern nicht gerecht, als dass neben einer klassischen zytostatischen Chemotherapie bei Therapieversagen durchaus auch andere Substanzen wie zum Beispiel EGF-Rezeptor-Inhibitoren als Therapieversuch in Frage kommen. Die Indikation zu einer rein supportiven Therapie richtet sich in der Regel vor allem nach dem Allgemeinzustand des Patienten und nur im Falle komplett fehlender therapeutischer Alternativen wird eine Zweitliniensituation quasi "automatisch" eine Indikation für BSC darstellen.</p> <p>Sofern Patienten in der Zweitlinie also vom Allgemeinzustand her für eine Therapie mit Cemiplimab in Frage kommen, sollte sich Cemiplimab auch in der Zweitlinie mit anderen antineoplastischen Therapien messen lassen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)

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)
u.a. S.6 Tab. 3	<p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b> Wir schlagen vor, als zweckmäßige Vergleichstherapie "antineoplastische Therapie nach ärztlicher Maßgabe" unabhängig von der Therapielinien festzulegen.</p> <p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> Das IQWiG formuliert sowohl für den Einsatz von Cemiplimab in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie: <b>Zusatznutzen nicht belegt</b></p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b> Wir schlagen vor dem Hintergrund der dargestellten klinischen Ergebnisse im Vergleich zur herkömmlichen Therapie eine Bewertung als <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> vor.</p> <p>Es sollte weiter vorrangig die Auswertung langfristigerer Überlebensdaten abgewartet werden.</p>	<p>Teilpopulation a) 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.</p> <p>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.</p> <p>Teilpopulation b) 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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Shin, D.M., et al., *Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer*. J Clin Oncol, 2002. 20(2): p. 364-70.
2. Cranmer, L.D., C. Engelhardt, and S.S. Morgan, *Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. The oncologist, 2010. 15(12): p. 1320-8.
3. Jarkowski, A., 3rd, et al., *Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature*. Am J Clin Oncol, 2016. 39(6): p. 545-548.
4. Samstein, R.M., et al., *Locally advanced and unresectable cutaneous squamous cell carcinoma: outcomes of concurrent cetuximab and radiotherapy*. J Skin Cancer, 2014. 2014: p. 284582.
5. Hillen, U., et al., *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. Eur J Cancer, 2018. 96: p. 34-43.
6. Amaral, T., et al., *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2019.
7. Hiura, A., et al., *Continued Chemotherapy After Concurrent Chemoradiotherapy Improves Treatment Outcomes for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Analysis of 13 Cases*. Frontiers in medicine, 2019. 6: p. 207-207.
8. Trodello, C., et al., *Cisplatin and Cetuximab Treatment for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review*. Dermatol Surg, 2017. 43(1): p. 40-49.
9. Dereure, O., et al., *Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients*. Dermatology, 2016. 232(6): p. 721-730.
10. Gold, K.A., et al., *Erlotinib in the treatment of recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase 2 clinical trial*. Cancer, 2018. 124(10): p. 2169-2173.
11. Migden, M.R., et al., *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2018. 379(4): p. 341-351.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Cemiplimab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Dezember 2019  
von 10.00 Uhr bis 10.55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Dr. Osowski  
Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Garbe  
Herr Dr. Kienitz  
Herr Prof. Dr. Nindl  
Herr Schinzel

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr PD Dr. Paulides  
Herr Dr. Spehn

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Frau Prof. Dr. Berking  
Herr Prof. Dr. Gutzmer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Hein  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind im Stellungnahmeverfahren für Cemiplimab, Anwendungsgebiet metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2019, die Ihnen bekannt ist und zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH abgegeben worden sind, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von der DGHNO und der DGMKG, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, von Merck-Serono GmbH, vom BPI und vom vfa.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und weise auch sofort darauf hin, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte Mikrofon benutzen und Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Für Sanofi müsste zum einen Frau Dr. Garbe da sein, zum anderen Herr Dr. Kienitz, Herr Professor Dr. Nindl und Herr Schinzel – jawohl. Für die AkdÄ ist statt Herrn Professor Mühlbauer Herr Dr. Paulides da, außerdem Herr Dr. Spehn – jawohl. Weiter sind Frau Dr. Osowski und Frau Dr. Steinbach-Büchert für Merck anwesend, dann Frau Hein und Herr Dr. Wilken für den BPI – jawohl –, Herr Professor Wörmann für die DGHO – ja –, dann Frau Professor Berking und Herr Professor Gutzmer für die ADO – jawohl – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Nun gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG und das Anwendungsgebiet, insgesamt Stellung zu nehmen. – Wer macht das? – Frau Dr. Garbe, bitte.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und insbesondere für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Herr Professor Dr. Nindl ist verantwortlich für die Medizin, Herr Dr. Kienitz war federführend verantwortlich für die Dossiererstellung, und Herr Schinzel hat in diesem Rahmen maßgeblich die biostatistischen Analysen begleitet. Ich selbst leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir fest von der klinischen Relevanz und einem patientenrelevanten Zusatznutzen von Cemiplimab überzeugt sind. Dabei sollen erstens die Notwendigkeit aufgrund des therapeutischen Bedarfs in der vergleichsweise kleinen Zielpopulation, zweitens der Einsatz von Cemiplimab bei systemisch vorbehandelten Patienten und drittens die nachgereichten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich sowie aus der Zulassungsstudie aufgezeigt werden.

Zu Punkt eins. Das fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom – ich werde es im Folgenden mit cSCC abkürzen – ist ein sichtbarer und für den Patienten daher auch sehr belastender Tumor der Haut. Die betroffenen Körperregionen sind überwiegend das Gesicht, der Kopf-Hals-Bereich und die Handoberflächen. Bislang ist die Prognose des fortgeschrittenen cSCC sehr ungünstig, sodass Cemiplimab eine wertvolle Option zur Therapie darstellt. Ge-

mäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die am 30. Juni 2019 und somit vor der Verfügbarkeit von Cemiplimab veröffentlicht wurde, gab es für diese Patienten bisher weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten. Für die betroffenen Patienten bestand daher dringender Therapiebedarf, der nun durch die Zulassung von Cemiplimab erstmals mit einem zugelassenen Präparat gedeckt wird. Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem deutlich erkennbaren, klinisch relevanten Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, wobei eine schnelle, tiefe und insbesondere langanhaltende Tumorreduktion der Zielläsion durch die Behandlung festgestellt werden kann. Das Verschwinden dieser sichtbaren massiven Tumore im Gesicht und Kopf-Hals-Bereich stellt für den Patienten eine nachvollziehbare Verbesserung seiner Lebensqualität dar. Zudem zeigt Cemiplimab ein sehr günstiges Sicherheitsprofil, das sich insbesondere in der sehr geringen Anzahl an Therapieabbrüchen unter diesem Wirkstoff widerspiegelt.

Zu Punkt zwei: Aus Sicht von Sanofi kommen bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der systemisch vorbehandelten Patienten und abhängig vom Allgemeinzustand der in der Regel älteren Patienten auch weitere systemische antineoplastische Therapieoptionen infrage. Die vom G-BA für diese Patientenpopulation bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care sollte nach aktuellen Leitlinien und den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag nur für einen Teil der Patienten als zVT angesehen werden. Sowohl die Daten der Zulassungsstudie als auch zahlreiche und zum Teil bereits publizierte Auswertungen realer Behandlungsverläufe von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC machen deutlich, dass in der klinischen Praxis nach Versagen einer ersten Therapielinie eine zweite und im Einzelfall sogar noch weitere Behandlungslinien folgen, die damit über den als zVT für diese Gruppe festgelegten reinen BSC-Ansatz weit hinausgehen. Dies führt insgesamt aus unserer Sicht zu einer Teilung der systemisch medikamentös vorbehandelten Patientengruppe in solche Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen, und jene Patienten, die tatsächlich nur noch mit Best Supportive Care behandelt werden können.

Zu Punkt drei: Neben dem bereits im Dossier dargestellten deutlich positiven Trend für Cemiplimab hinsichtlich Gesamtüberleben, objektiver Ansprechrate und Dauer des Ansprechens wurden im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Ergebnisse aus einem Vergleich mit einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie an deutschen Zentren präsentiert. Dieser nun vorliegende Vergleich verdeutlicht einmal mehr die positiven Effekte von Cemiplimab für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC. Darüber hinaus zeigen nachgereichte Analysen der Lebensqualitätsdaten der Zulassungsstudie eine patientenrelevante Reduktion der Werte in der Schmerzdomäne des EORTC-QLQ-C30 um mehr als zehn Punkte, und dies vielfach bereits zu Beginn des zweiten Behandlungszyklus. Dabei ist das Ansprechen auf die Therapie, das im Median nach 1,8 Monaten eintritt, ein wesentlicher Faktor, der statistisch signifikant mit einer Reduktion des vom Patienten wahrgenommenen und in der Schmerzdomäne des EORTC-QLQ-C30 dokumentierten Schmerzes assoziiert ist.

Zusammenfassend zeigt Cemiplimab auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie der in der Stellungnahme dargestellten ergänzenden Analysen aus Sicht von Sanofi weiterhin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Garbe, für diese Einführung. – Die erste Frage von mir an die Fachgesellschaften, insbesondere AkdÄ und DGHO –

vielleicht kann die ADO auch etwas dazu sagen –: Sie äußerten gerade, Sie sähen BSC, also die von uns festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie, als real existierende zVT nur für einen Teil des Patientenkollektivs; für weitere oder für bestimmte Patientengruppen sähen Sie andere Optionen. Die AkdÄ, die DGHO und die DGHNO hatten in ihren Stellungnahmen unterstrichen, dass die von uns festgelegte zVT dem Stand des Wissens und dem praktischen Vorgehen in der Betreuung dieser Patienten entspreche. Dazu hätte ich gerne eine Auskunft von AkdÄ und DGHO, vielleicht eben auch von der ADO, die sich zur zVT meines Wissens nicht geäußert hatten.

Meine zweite Frage, die sich daran anschließt, lautet: Welchen Stellenwert sehen Sie, bezogen auf den hier zu bewertenden Wirkstoff, aktuell in der klinischen Praxis? Wir haben ja gehört, dass es hier nicht unendlich viele Therapieoptionen gibt. Wie beurteilen Sie das? – Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit der AkdÄ an. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Um mit der ersten Frage zu beginnen: Hinsichtlich der Vergleichstherapie war bei uns Konsens, dass bei einem Teil der Patienten eine antineoplastische Therapie, in der Regel eine Chemotherapie – es kommt aber auch noch eine andere Therapie infrage –, der Vergleich sein sollte, hingegen bei denjenigen Patienten, die älter sind, die komorbide sind, die sich für eine spezifische systemische Therapie nicht mehr eignen, eben Best Supportive Care. Das ist Konsens.

Jetzt zur Frage: Was ist bei Patienten, die geeignet sind, eine adäquate systemische Therapie? Nach den sehr kargen Unterlagen – es ist eine sehr seltene Erkrankung, und Gott sei Dank kommen auch nur wenige Patienten in die Situation, dass sie eine Fernmetastasierung entwickeln – ist das bei diesen Patienten, das Eingebürgerte, eine platinbasierte Chemotherapie, sofern keine Kontraindikationen bestehen, meist in Kombination mit 5-FU. Es gibt aber auch Monotherapien. In der Praxis wird bei Patienten, die für Platin nicht geeignet sind, zum Teil auch Cetuximab gegeben, ein Antikörper oder ein anderer TKI, der auf den EGFR-Rezeptor auf den Zellen wirkt, also eine sogenannte Targeted Therapy.

Prospektive Studien gibt es zu keiner dieser Behandlungen, keine dieser anderen Therapien ist für das fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom arzneimittelrechtlich zugelassen, auch Platin nicht, auch FU nicht. Es sind alte Substanzen, und daher hat es offenbar keine Firma auf sich genommen, eine Zulassung durchzuziehen. Dasselbe gilt für Cetuximab. Die Ergebnisse, die für diese Therapien berichtet werden, variieren sehr stark. In älteren Publikationen findet man zum Teil Remissionsraten über 60 Prozent und in einer Arbeit eine abenteuerliche Vollremissionsrate; sie war, glaube ich, 25 Prozent. Das sind aber ältere Daten.

Die von der Firma Sanofi oder von dem Sponsor dazu herangezogene Studie von Hillen, die eine retrospektive Analyse der Ergebnisse der Behandlung in der deutschen und österreichischen Versorgungsrealität enthält, hat keine sehr große Patientenzahl, weil darin nur insgesamt 40 Patienten systemisch behandelt wurden. Wenn man sich die Remissionsrate unter Therapien, die Platin enthielten, also platinbasiert waren, aus den Tabellen zusammenklaubt, so gibt es da fünf von zwölf Remissionen, davon eine Vollremission, das heißt, eine Remissionsrate von 42 Prozent. Hillen gibt in diesem Kollektiv eine Remissionsdauer von neun Monaten an. Das heißt, diese Medikamente sind wirksam, aber die Wirkung ist befristet. Für Cetuximab ist die Remissionsrate geringer, und auch die Remissionsdauer ist geringer.

Die Daten, die wir zu Cemiplimab gesehen haben, sind so, dass die Remissionsrate in der gleichen Größenordnung liegt – 44 Prozent waren es wohl – und die Remissionsdauer bei

etwas über zehn Monaten, sie also einen kleinen Tick länger ist. Das Cemiplimab ist also eine wirksame Substanz und hat zudem den Vorteil, dass es als bis jetzt Einziges eine Zulassung für diese Indikation hat.

Was wir aus den Daten nicht entnehmen können, ist ein Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie. Wir verstehen auch nicht ganz, warum jetzt diese unübersichtlichen Kohorten verglichen oder herangezogen worden sind und warum da nicht doch bei den dafür geeigneten Patienten eine randomisierte Studie gegen beispielsweise Cis- oder Carboplatin zusammen mit 5-FU erfolgt ist. Dann hätte man diese Probleme in der Bewertung weniger.

Aber noch einmal: Es ist sicherlich eine wirksame Substanz. Nur können wir den Abgleich mit der herangezogenen Vergleichsstudie mit diesen Daten nicht machen, zumal – dazu werden wir vielleicht später noch etwas sagen – die Studien aus harten Gründen nicht vergleichbar sind: Die Patientenkollektive variieren sehr stark.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, Ihre Frage bezog sich auf die Unterteilung einer zusätzlichen und zweckmäßigen Vergleichstherapie nach weiterer Subgruppenbildung. Diese Subgruppenbildung sehen wir nicht. Es gibt keinen Standard für Patienten nach medikamentöser Therapie. Das heißt, wir müssen offen sein. Es gibt weder eine Zulassung noch einen definierten Standard, auch nicht in der S3-Leitlinie. Wenn man sich darauf bezieht, dann muss man sagen: Best Supportive Care ist die beste Therapie.

Hinzu kommt, dass es ein Kollektiv von älteren Patienten ist. Das ist dann ein vorbehandeltes und nach unserer Erfahrung ein häufig komorbides Patientenkollektiv. Ganz aktuell: Unser letzter Patient hat gleichzeitig eine chronisch lymphatische Leukämie, was dabei gar nicht so selten ist. Das führt zu einer komplexen Begleitsituation, und deswegen ist Best Supportive Care unser Vorschlag. Wir würden das unterstützen, was Sie festgelegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Gutzmer, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Tat haben wir relativ viele dieser Patienten; sie sammeln sich ja dann in den Hauttumorzentren. Es ist wie bei jeder Erkrankung: Nach jeder Therapielinie führt man mit dem Patienten ein Gespräch und guckt: Wie ist die Gesamtsituation? Welche Therapieoptionen haben wir noch? Ein Teil der Patienten geht dann in Best Supportive Care, ein anderer Teil der Patienten macht die zweite oder auch die dritte Therapielinie. Das sind, wie eben schon skizziert wurde, eben verschiedene Chemotherapeutika, auch wiederum abgestimmt mit den Komorbiditäten.

Cisplatin oder Platine sind häufig wegen einer Niereninsuffizienz bei diesen Patienten eher nicht so günstig. Da kann man zum Beispiel auch Taxol nehmen. Aber dann guckt man halt: Welche Optionen hat man schon verwendet, und was ist noch möglich? Cetuximab gehört dazu, ebenso verschiedene Chemotherapien. Ein Teil der Patienten geht natürlich auch auf Best Supportive Care. Aber man kann nicht sagen, dass kein Patient mehr eine Secondline-Therapie erhält, im Gegenteil. Ich denke, dass es eher 60 bis 70 Prozent der Patienten sind, die durchaus noch eine zweite Therapielinie bekommen, wenn die erste Therapielinie versagt, und das ist bei der Chemotherapie in der Regel nach wenigen Monaten der Fall. Also, man sieht ein Ansprechen, ja, und es hält in der Regel ungefähr sechs bis acht Monate an;

dann ist man wieder im Progress und muss sehen, was man im nächsten Schritt macht. Da würde ich den Vorteil von Cemiplimab und auch von anderen PD1-Blockern, die durchaus im Rahmen von Studien zumindest beim cSCC eingesetzt werden, darin sehen, dass wir eine Remissionsrate haben, die etwa an diejenige bei Chemotherapie heranreicht, wobei aber die Remissionsdauer deutlich länger ist. Wie gesagt, das ist ein Vorteil dieses Therapieprinzips, den wir auch bei anderen PD1-Blockern sehen, nicht nur bei Cemiplimab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Professor Berking.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ich möchte auch noch einmal betonen, dass nach nicht erfolgreicher Chemotherapie durchaus und häufig auf eine zweite Chemotherapie plus/minus Cetuximab oder auf Monotherapie Cetuximab umgestellt wird, gerade bei niereninsuffizienten Patienten, die wir bei den Älteren häufig sehen, oder aber auch erwogen wird, wenn der Tumor im Kopf-Hals-Bereich ist, was ja häufig der Fall ist, auf ein Immuntherapeutikum im Rahmen der Zulassung für Kopf-Hals-Tumoren überzugehen, nämlich entweder Pembrolizumab oder Nivolumab. Das ist derzeit schon häufige, gängige Praxis. Ich sehe es nicht so, dass nach der ersten frustranen medikamentösen Therapie der Weg von Best Supportive Care eingeschlagen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt schaue ich in die Runde. Weitere Fragen! – Wer möchte? – Niemand? Dann sind wir aber flott fertig. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage an den Hersteller zu dem nachgereichten neuen historischen Vergleich. Uns ist nicht klar, ob er auch auf individuellen Patientendaten beruht und, falls ja, warum Sie den auch nichtadjustiert gemacht haben, ähnlich wie die Analyse, die Sie bereits im Dossier vorgelegt haben, und warum Sie keine Unterscheidung nach Vortherapie gemacht haben. Nach unserer Ansicht ist es entweder größer/gleich eine Vortherapie oder größer/gleich zwei Vortherapien; es ist aber keine Trennung vorgenommen worden. Ist das richtig?

Zudem scheinen die Patientenzahlen irgendwie nicht ganz mit dem übereinzustimmen, was im Dossier steht. Sie haben eine Analyse gemacht, indem Sie die Gruppe 1 und die Gruppe 2 aus Ihrer Studie 1540 genommen haben. Da stimmen die Zahlen nicht ganz überein: Ursprünglich sind es 137 Patienten; in Ihrer Analyse finden sich aber nur 128. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Vielleicht sollte Folgendes vorausgeschickt werden: Die jetzt von uns nachgereichten Daten sind deswegen andere Daten, weil es eine andere Erhebung als diejenige ist, die wir im Dossier durchgeführt haben. Das ist im Prinzip eine Erhebung, die auch eine retrospektive Chartanalyse darstellt, die aber einen anderen Zeitraum umfasst, was sozusagen von unserem Unternehmen durchgeführt worden ist, unter anderem in Deutschland, aber nicht nur in Deutschland. Hier haben wir natürlich nur die deutschen Daten vorgestellt. Dementsprechend gibt es da eine Diskrepanz auch bei den Patientenzahlen.

Insgesamt sind in dieser Analyse 107 Patienten angeschaut worden. Man hat dann entsprechend der Studie noch einmal sozusagen in die ECOG-0- und -1-Kohorten unterteilt, womit dann diese von uns herangezogene Kohorte auf 71 Patienten sinkt. Die Daten, die wir dar-

gestellt haben, sind durchaus nach Erst- und Zweitlinie unterteilt. Es wurden eben diejenigen Patienten ausgewertet, die zum ersten Mal eine antineoplastische Therapie bekommen haben. In der Secondline-Auswertung wurden alle Patienten ausgewertet, die nach der Erstlinie noch eine Zweitlinientherapie bekommen haben. So ist es in dieser Studie gemacht worden. Da sind auch die Daten, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. – Habe ich jetzt alle Fragen von Ihnen erfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben alles beantwortet, aber ich habe es nicht verstanden. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ganz genau verstanden habe ich es auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie es immerhin etwas mehr verstanden als ich.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wie Sie auf die unterschiedlichen Patientenzahlen gekommen sind, habe ich jetzt tatsächlich nicht verstanden; vielleicht können Sie das genauer erläutern. Die andere Frage, die Sie tatsächlich nicht beantwortet haben, bezog sich darauf, warum Sie es nicht adjustiert haben, wenn Sie doch patientenindividuelle Daten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Wie gesagt, das ist eine andere Erhebung. Ich hatte Ihre Frage so verstanden, dass Sie die Patientenzahlen mit denen, die im Dossier genannt worden sind, in der DeCOG-Studie, nicht zusammenbringen konnten. Das liegt tatsächlich daran, dass es zwei verschiedene Erhebungen sind. Die DeCOG umfasst andere Zeiträume und auch andere Zentren, und das ist jetzt quasi eine zusätzliche Analyse, die vorgenommen wurde, also nicht auf denselben Daten basierend, sondern auf anderen Daten.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das ist mir klar. Mir geht es auch um die Studie 1540, also Ihre eigene Studie. Auch da gehen andere Patientenzahlen ein. Das kann ja dann keine andere Art der Erhebung sein, oder?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Das ist richtig. Das sollten auch dieselben Patientendaten sein. Allerdings bezieht sich das, was wir in jetzigen Stellungnahme dargestellt haben, auf die Gesamtkohorte, also das Gesamtkollektiv der Studie 1540. Was wir im Dossier darstellten, bezog sich nur auf die Gruppe derjenigen Patienten, die die Fixdosierung erhalten hatten, also auf die Kohorte 3. Wir haben uns in der neuen Auswertung zum einen auf die Gesamtkohorte bezogen und zum anderen noch eine zusätzliche Auswertung zur Kohorte 3 gemacht. Da ist mir allerdings noch nicht aufgefallen, dass da unterschiedliche Patientenzahlen zugrunde gelegt worden sein sollen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es sind auch keine großartigen Unterschiede, aber tatsächlich fällt es auf. Im Dossier in Modul 4 sind die zu Gruppe I und II zusammengenommenen Patienten genannt, nämlich 137, aber in Ihrer jetzigen Auswertung nur 128. Das sind unterschiedliche Patientenzahlen. Da wollte ich wissen, woher das kommt, wie das sein kann.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Da muss ich jetzt in der Tat passen. Das ist mir zugegebenermaßen noch nicht aufgegangen. Diese Erklärung könnten wir aber sicherlich nachlie-

fern und ansonsten bei den globalen Kollegen noch einmal nachfragen, wie die es gemeint haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Professor Nindl und Herrn Schinzel.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Ich will noch einmal auf Folgendes hinweisen: Es wurde eben dargelegt, dass in dieser Indikation all die Jahre sehr wenig Daten vorhanden waren; das stimmt. Sie haben die Hillen-Publikation angesprochen. Sie greift die Landschaft 2010 und 2011 ab; das war auch richtig dargestellt. Ich weise darauf hin, dass es mittlerweile eine weitere Studie gibt. Sie kommt aus Tübingen, von Teresa Amaral, und ist im Oktober dieses Jahres im JEADV (*J Eur Acad Dermatol Venereol*) publiziert. Dort wurden 195 Patienten ausgewertet, von 2011 und 2018 bis Juni. Darunter waren 57 Patienten mit einer systemischen Therapie, davon 20 mit einer Immuntherapie, sprich PD1, Pembrolizumab, Cemiplimab und Cetuximab. Das waren 20 Patienten. Insgesamt konnte in dieser Studie ein signifikanter Vorteil der Immuntherapien versus den anderen systemischen Therapien im sogenannten Gesamtüberleben nach einem Jahr bzw. nach zwei Jahren gezeigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Schinzel und dann Herrn Spehn.

**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Ich möchte noch einmal auf die Frage von Herrn Vervölgyi zu dem Thema Adjustierung eingehen. Diese neuen Daten, die wir präsentiert haben, das ist Work in Progress. Die Sammlung dieser Daten ist auch noch nicht abgeschlossen. Für Deutschland ist sie abgeschlossen, und die deutschen Daten sind auch gecleant. Deshalb haben wir sie präsentiert. Das ist jetzt eine Auswertung nur auf der Grundlage der Ergebnisse dieser deutschen Zentren, aus denen Daten gesammelt worden sind.

Zwischenzeitlich liegen uns neben dieser nichtadjustierten Analyse des Gesamtüberlebens auch Analysen vor, innerhalb derer einerseits Variablen, die prädiktives Potenzial für das Gesamtüberleben in dieser Indikation haben, in dem Modell in Cox-Regression berücksichtigt sind. Andererseits liegt uns eine zweite Analyse vor, bei der im Grunde genommen ein Propensity Score Adjustment verwendet wurde, um auch die Unterschiede zwischen den Studien und die Faktoren zu verdeutlichen, die dazu geführt haben, dass die Patienten die eine oder die andere Behandlung bekommen haben, und in der diese berücksichtigt sind. Wir könnten Ihnen diese adjustierten Analysen gerne nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dazu habe ich zwei Nachfragen. Sie haben gesagt, das wäre Work in Progress und dass bis jetzt nur für die deutschen Zentren Daten vorlägen. Wenn Sie das aber präspezifiziert haben oder sich zumindest überlegt haben, wie Sie da vorgehen wollen, dann müsste eigentlich jetzt schon klar sein, welche Faktoren Sie in die Analyse hineinnehmen wollen. Oder wollen Sie das hinterher machen, wenn die Daten alle da sind? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage: Es handelt sich ja trotzdem um einen nichtadjustierten Vergleich, also quasi einen Vergleich einzelner Arme ohne einen Brückenkomparator. Da geht es nicht nur um prädiktive Faktoren, sondern genauso gut sind dabei natürlich auch prognostische Faktoren von Relevanz. Selbstverständlich müssten sie genauso berücksichtigt werden, unabhän-

gig davon, dass bei diesen ganzen Analysen, die Sie bisher geliefert haben, auch nichts signifikant ist. Also, es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Cemiplimab für die zugelassene Dosierung und für die Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Schinzel, dann Herr Spehn dazu.

**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Ja, es ist Work in Progress. Es gibt einen Analyseplan, den wir auch zur Verfügung stellen können. Darin ist präspezifiziert, welche Kovariablen berücksichtigt werden. Ihn können wir Ihnen gerne senden.

Zum zweiten Punkt. Ja, Sie haben völlig recht. Die Vergleiche sowohl gegen diese DeCOG-Studie als auch gegen die Chart-Review-Daten, die wir jetzt mit der schriftlichen Stellungnahme präsentiert haben, sind nichtadjustierte indirekte Vergleiche. Aber das ist natürlich auch nicht vermeidbar, weil wir keine randomisierte klinische Prüfung im Entwicklungsprogramm haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Spehn ergänzend.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben noch eine Anmerkung zu diesem indirekten Vergleich. Eigentlich ist er das einzig Handfeste, was wir hier auf dem Tisch liegen haben, um mit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Angaben des pU besagen, die Kollektive seien vergleichbar. Sieht man die Ergebnisse, so ist die Gesamtremissionsrate nicht signifikant unterschiedlich und ist die Dauer der Remission nicht signifikant unterschiedlich. Das sind auch die im Modul 4 angegebenen Ergebnisse. Es sind kleine Gruppen; da ist es mit der Signifikanz schwierig. Aber soweit gibt es keinen Unterschied.

Für das Überleben haben Sie einen Überlebensvorteil für Cemiplimab zu einigen Zeitpunkten. Ich glaube, das ist so zu drei von insgesamt sechs oder acht erhobenen Zeitpunkten beschrieben. Dazu müssen wir aber eines sagen: Sie schrieben, diese Gruppen seien vergleichbar. Das Alter in der 1540er-Studie ist, wenn man beide Gruppen nimmt, knapp 70 Jahre – 69,7 haben wir errechnet –, das Alter in der DeCOG-Studie für die Patienten in einem guten Allgemeinzustand ist 74,9 Jahre, für diejenigen mit gutem oder unbekanntem Allgemeinzustand 76,7 Jahre. Das heißt, dass die Patienten in der DeCOG-Studie etwa fünf bis sieben Jahre älter sind als diejenigen in der 1540er-Studie. Das macht eine Vergleichbarkeit sehr schwierig, wenn nicht unmöglich.

Ein Zweites kommt hinzu. Sie haben gesagt, gleiche Ausschluss- und Einschlusskriterien. Das stimmt objektiv nicht. Aus der 1540er-Studie waren Patienten nach Organtransplantation, die eine besonders schlechte Prognose haben, ausgeschlossen. Es waren Patienten mit anderer Immunsuppression ausgeschlossen. Es waren Patienten mit einer malignen Erkrankung, in der Vorgeschichte oder aktuell, ausgeschlossen. In der von Ihnen zum Vergleich herangezogenen DeCOG-Studie gab es 6 Prozent Patienten nach Organtransplantation, 6 Prozent Patienten mit anderer Immunsuppression, 8 Prozent mit einer extrakutanen, also einer anderen Neoplasie, darunter auch hämatologische, sprich CLL. Das heißt, 20 Prozent der Patienten in der DeCOG-Studie wiesen Ausschlusskriterien auf, die sie nicht für die 1540er-Studie qualifiziert hätten.

Von daher glauben wir, dass diese Studie wirklich ungeeignet ist, um aus einem Vergleich, insbesondere hinsichtlich der Überlebenszeit, irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Dass die

Angehörigen eines Kollektivs, das fünf bis sieben Jahre älter ist – 69 versus 75 Jahre –, eine kürzere Lebenserwartung haben, ist aus unserer Sicht vorhersehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Ergänzend Herr Schinzel und Herr Kienitz. – Sie müssen sich einigen, wer beginnt. Mir ist es egal, es sollte nur einer beginnen. – Herr Kienitz hat gewonnen.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Herr Spehn, ich habe jetzt hier gerade noch einmal die Daten vor mir liegen. Beim Alter ist ein Unterschied vorhanden, und gegen die anderen Punkte, was die Immunsuppression angeht, können wir nichts sagen; da haben Sie recht. Was das Alter angeht, also beispielsweise bei den Patienten mit Vortherapie in der 1540er-Studie und in der DeCOG-Studie, wenn wir uns jetzt nur auf diejenigen Patienten beschränken, die einen Performance-Status von 0 bis 1 aufwiesen, was wir ja auch bei der Auswertung oder bei der Ableitung gemacht haben, wären es 69,5 gegen 73,4 Jahre und 72 gegen 75,2 Jahre, was für uns damals – jetzt nur als Begründung –, jedenfalls vom Standpunkt des Alters her gesehen, ausreichend ähnlich gewesen wäre.

Auch bei der Geschlechtsverteilung sehen wir 83,3 Prozent ohne Vortherapie zu 84,6 Prozent ohne Vortherapie bei DeCOG und 90 versus 100 Prozent. Das liegt daran, dass in der DeCOG-Studie die Patientenzahl in der Gruppe mit Vortherapie extrem klein war, nur zwei Patienten. Aber, wie gesagt, war es in der anderen Gruppe durchaus vergleichbar. Von daher sehen wir bei diesen Punkten diese große Diskrepanz nicht.

Es ist natürlich richtig, dass manche Dinge bei einer solchen retrospektiven Kohorte durchaus unterschiedlich zu einer klinischen Vergleichsstudie sind; das ist klar. Insofern ist möglicherweise die Alternativstudie, die wir jetzt nachgereicht haben, noch einmal von Interesse, weil man bei den Einschlusskriterien in der nachgereichten Chartanalyse natürlich gezielt darauf geachtet hat, dass sich eine möglichst große Kongruenz zwischen den Patientenkollektiven ergibt, was in der Natur der Sache liegt, wenn man sozusagen eine retrospektive Analyse konkret plant, im Gegensatz zu der DeCOG-Studie, bei der wir uns auf existierende Daten beziehen mussten, die eben zu einem ganz anderen Zweck erhoben wurden. Das wollte ich dazu nur noch ergänzend erwähnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Niemand mehr? – Herr Schinzel, bitte. Ich dachte, das hätte sich erledigt. – Dann Herr Wörmann nochmals.

**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Da kommen wir zu einem für uns ausgesprochen schmerzvollen Punkt. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung beschrieben, dass sie die Differenzen von Überlebenswahrscheinlichkeiten, die, wie sie ausgeführt haben, zum Teil in unserer Darstellung als signifikant dargestellt worden sind, nicht reproduzieren können. Wir haben uns das natürlich sofort genauer angeguckt. Das Analyseprogramm ist zwölf Seiten lang, und in diesem zwölf Seiten langen Programm war ein einziges Zeichen, ein Index, falsch gesetzt, der dann zu einer fehlerhaften Berechnung geführt hat, leider nicht zu einem Abbruch des Programms. Die Punktschätzer waren auch korrekt, aber Konfidenzintervalle waren eben nicht korrekt.

Wir bedauern dies und können uns dafür nur entschuldigen. Wir haben die korrigierten Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Die von Ihnen angesprochenen signifikanten Unterschiede zu einzelnen Zeitpunkten sind nach dieser Korrektur nicht mehr feststellbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein Kommentar dazu, Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, in der Tat haben wir uns das angeschaut, und mittlerweile sind sie tatsächlich reproduzierbar. Wir kommen auf die gleichen Ergebnisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht darf ich das noch einmal ordnen, damit klar wird, warum eine Diskrepanz zwischen dem besteht, was einerseits die Kliniker berichten und was andererseits in den Daten enthalten ist.

Die Situation ist unglücklich, weil es hierzu keine Phase-III-Studie gibt. Das ist der dritte PD-1-Inhibitor, den wir sehen, nach Nivolumab und Pembrolizumab. Es wurde eben schon gesagt: Wir wissen, dass Pembrolizumab wirkt, es gibt auch Daten dazu, Beobachtungen, keine richtig kontrollierte Studie. Es gibt Einzelbeobachtungen für Nivolumab. Insofern ist das Ergebnis für Cemiplimab überhaupt nicht erstaunlich.

Wir haben gedacht, dass kutane Plattenepithelkarzinome gut ansprechen. Wir wissen, dass Plattenepithelkarzinome grundsätzlich gut ansprechen; wir wissen, dass diese Tumore eine hohe Tumorlast haben. Insofern passt das alles gut so ungefähr in das Muster dessen hinein, was wir gedacht haben. Jetzt ist es eine schwierige Situation für uns: Man hätte sich eine randomisierte Studie gewünscht. Ich denke, von den Zahlen her wäre das möglich. Wir reden nachher über die PNH, die weitaus seltener ist. Da sind zwei randomisierte Studien gemacht worden, und hier gibt es null. Das ist nicht befriedigend, aber das ist jetzt auch nicht mehr korrigierbar.

Sie haben schon berichtet: Wir setzen inzwischen diese Antikörper ein, die Kassen machen das als Off-Label, weil es genug Pembro-Daten gibt, sodass man das bei Patienten machen kann, die in dieser verzweifelten Situation sind. Wir haben also jetzt folgende Situation: Ja, wir hätten gerne eine Phase-III-Studie gehabt. Sie bekommen wir nicht, werden wir auch nicht mehr machen können; meines Erachtens werden wir nach dem jetzigen Stand nicht mehr randomisieren dürfen, weil wir wissen, dass die Patienten auf diese Therapie gut ansprechen. Wir können jetzt versuchen, es mit historischen oder anderen Vergleichen hinzubekommen. Dies wird nie die Qualität einer randomisierten Studie haben. Das ist auch nicht lösbar; insofern kann ich alles nachvollziehen, was vorher berichtet worden ist.

Derzeit ist unsere Situation, dass die Nebenwirkungen mit 35 bis 40 Prozent auch da liegen, wo wir das bei PD-L-Inhibitoren erwarten. Der Fakt ist derselbe, was wir für Nivolumab haben, exakt derselbe wie für Pembrolizumab. Das heißt, es ist ungefähr gleich wirksam wie zum Beispiel Pembrolizumab oder Nivolumab, und auch die Immune-related Events sind genau dieselben. Das ist für uns in der Erfahrung deutlich niedriger als das, was wir mit Chemotherapie sehen.

Dazu kommt – auch das wird berichtet –, dass viele der Patienten in dieser Situation für Chemotherapie nur noch sehr begrenzt geeignet sind, gerade in der Zweitlinientherapie. Wir sehen, dass die Patienten gut ansprechen. Wirklich spannend ist hier der Eindruck, dass die Remissionsdauer deutlich besser ist. Die Remissionsraten sind nicht so spektakulär, aber die Dauern scheinen sehr nachhaltig zu sein. Ich weiß nicht, ob Sie noch extra berichten wollen. Also, der Eindruck ist, dass diese Patienten, wenn sie einmal in Remission kommen, eine hohe Chance haben, langfristig in Remission zu sein. Das ist wiederum ein Problem des Dossiers, das bei zwölf bis 14 Monaten aufhört. So ist es auch im *New England Journal pu*

bliziert worden. Ich weiß nicht, ob Ihnen in der Stellungnahme jetzt noch Daten zu einem längeren Zeitraum zur Verfügung gestellt wurden. Zumindest publiziert sind sie bisher nicht.

Spannend wäre, zu sehen, ob es wirklich diese Gruppe von Patienten gibt, die langfristig in Remission bleibt. Klinisch haben wir den Eindruck, dass es diese Gruppe von Patienten gibt. Es würde auch zu der eben erwähnten Studie passen, nachträglich noch, in deren Rahmen man verglichen hat, wie die Patienten im Overall Survival sind, dass vielleicht herauskommt, dass die Immuntherapie besser läuft. Das bedeutete aber, dass man eine längere Nachbeobachtungszeit haben müsste.

Ich kann es Ihnen jetzt nicht einfacher machen, als ich es gerade dargestellt habe. Ich glaube wirklich: Phase III geht jetzt nicht mehr. Das heißt, wir müssen die Daten jetzt nehmen, wie sie sind. Wir haben dafür eine Zulassung, die Daten sind so plausibel, und das ist nun unglücklicherweise die Ausgangsposition, auf deren Grundlage Sie entscheiden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will an dieser Stelle nur Folgendes sagen, und ich weiß nicht, Herr Vervölgyi, ob Sie es besser wissen: Meines Wissens sind keine Daten zur Remissionsdauer nachgeliefert worden. Das heißt, wir haben das, was Herr Spehn angesprochen hat, dass wir eben einen Monat oder Gott weiß was mehr sehen, und das ist der Status quo, der sich in der bisher hier vorliegenden Datenlage abbildet. Vielleicht habe ich das übersehen. Aber da wären wir dann wieder auf der Ebene der Hoffnung, der Spekulation oder von Gott weiß was. – Herr Wörmann, Herr Nindl und dann Frau Berking.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurze Korrektur, vielleicht ergänzend zu dem, was Herr Spehn gesagt hat: Es geht hier nicht so sehr um die mittleren Remissionsdauern. Es geht darum, ob es eine Gruppe von langfristig in Remission befindlichen Patienten gibt. Das ist so wie bei der gesamten Immuntherapie: Es ist wunderbar, sich die mittleren Dauern anzugucken, mittleres PFS; das ist aber eigentlich nicht der Parameter für Immuntherapie. Dieser Parameter ist, ob wir hier eine Gruppe von Plateau-Patienten herausfinden, und es sieht so aus, als wenn es so wäre; aber das kann man nach zwölf bis 14 Monaten eben nicht wirklich solide zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Nindl, dann Frau Berking, anschließend Frau Grell.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Es ist vollkommen richtig, was Herr Wörmann sagt. Ich wollte noch etwas ergänzen; das haben wir nicht beigelegt. Es gibt Daten zum Median Progression-free Survival, die dieses Jahr im Juni auf dem ASCO-Kongress in Chicago vorgestellt worden sind. Da handelt es sich um die Gruppe I. Sie hatten also nicht die Fixdosis bekommen, weswegen man sie im Dossier hier nicht dargestellt hat. Das sind 59 Patienten, und da ist ein progressionsfreies Überleben von 18,4 Monaten gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn ergänzend, dann Frau Berking.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Nur indirekt eine Frage dazu: Das waren Therapienaive in Gruppe 1. Ist das richtig?

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Da ist diese Unterscheidung nicht gemacht worden. Das ist im Prinzip die Gesamtkohorte 1, die in der Studie dargestellt worden ist. Die Grup-

pe 1 der Phase-II-Studie sind metastasierte Patienten, ohne diese Unterscheidung in vorthera-  
piert und nicht vorthera-  
piert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Frau Berking und dann Frau Grell als Fra-  
gestellerin.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Zum Ersten will ich den Kommentar von Herrn Wörmann  
unterstützen. Zum Zweiten merke ich an, dass die Ansprechraten im Vergleich zu anderen  
Tumoren, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, mit fast 50 Prozent Ansprechen durch-  
aus recht spektakulär sind. Zum Dritten ist unser klinischer Eindruck zum einen von den Stu-  
dienpatienten, die wir auch behandelt haben oder die wir zum anderen im Off-Label-Use mit  
PD-1-Inhibitoren behandelt haben, durchaus, dass es eine lange Remissionsdauer ist, ent-  
sprechend auch dem Therapieprinzip des immunologischen Ansatzes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, eine Nachfrage. Wo kommen die fast  
50 Prozent her? Ich habe da bei mir ein bisschen mehr als 30 Prozent abgespeichert. Viel-  
leicht können Sie mich da kurz aufklären.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ja. In der Phase-I-Studie waren es 46 Prozent Ansprechen,  
und jetzt müssten es so etwa 40 Prozent sein. Das sind durchaus erwartete, aber nicht ge-  
ringe Ansprechraten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Kienitz und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Nur ergänzend: Die Objective Response Rate sozusa-  
gen für die Gesamtstudie lag bei 49,2 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Frage zur Sicherheit. Wir sehen sehr viele Patienten unter Im-  
munsuppressiva – das ist ja auch unter Immunsuppression einer der häufigeren Hauttumoren  
– und finden wenig Daten zu Cemiplimab. Gibt es Daten dazu?

Die zweite Frage geht vielleicht mehr an Herrn Wörmann und Frau Berking oder Herrn  
Spehn: Wie sieht es mit den anderen PDL-1-Inhibitoren aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gutzmer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Tat sind die Daten dazu, bei Patienten mit Immun-  
suppression solche PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren einzusetzen, sehr begrenzt. Das gilt nicht  
nur für das Cemiplimab, das gilt auch für andere Entitäten. Denken wir an die Organtrans-  
plantierten: Da ist bekannt, dass es dann in etwa 50 Prozent der Fälle zu einer Organabsto-  
ßung kommt. Da gibt es eben retrospektive Fallsammlungen, auch dies wieder von Einzelfäl-  
len.

Bei CLL-Patienten hätte ich diese Bedenken nicht. Da setzen wir es eigentlich ein, und da  
wird es ja auch zum Teil in Studien therapeutisch untersucht. Aber bei anderen medikamen-  
tösen Immunsuppressionssituationen muss man dann immer im Einzelfall gucken: Welche  
Art von Vorerkrankung hat der Patient? Welche Art Immunsuppression bekommt er? Wie  
groß ist die Gefahr einer Exazerbation, wenn wir zum Beispiel an rheumatologische Erkrän-

kungen oder so etwas denken? Dazu gibt es mittlerweile eine ganze Reihe von Fallsammlungen, die das zum Pembrolizumab und zum Nivolumab untersucht haben, aber noch nicht zu Cemiplimab. Dazu muss man sagen: Das sind einfach sehr individuelle Situationen; das kann man nicht allgemein beantworten.

Insgesamt würde ich aber vom klinischen Eindruck her sagen: Je intensiver die Immunsuppression ist, desto geringer sind eben auch die Ansprechraten bei diesen Patienten. Wenn jemand mehrere Immunsuppressiva nimmt oder hochgradig immunsupprimiert ist, dann hat er halt nicht mehr 40 bis 50 Prozent Ansprechen, sondern vielleicht nur noch 20 Prozent. Aber im Einzelfall funktioniert es trotzdem; das sehen wir bei den Melanom-Patienten. Meines Erachtens ist das vom Therapieprinzip her in Bezug auf Cemiplimab und das Plattenepithelkarzinom einigermaßen übertragbar. Also, wir setzen das im Einzelfall ein, wägen aber sehr intensiv zusammen mit dem Patienten ab: Ist das vertretbar oder nicht, oder welche Alternativen haben wir?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ergänzung Herr Wörmann, dann Frau Berking, dann AkdÄ, wenn sie noch ergänzen möchte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Beim ASCO gab es Daten, die sich auf Untersuchungen HIV-positiver Patienten bezogen. Da kam heraus, dass diejenigen mit niedriger Viruslast, die gut eingestellten, exakt dieselbe Prognose, dasselbe Ansprechen und auch dieselben Nebenwirkungen hatten. Wir wissen, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die anamnestisch die Erkrankung haben, offensichtlich nicht schlechter laufen. Schwierig sind nur diejenigen, die unter intensiver immunsuppressiver Therapie sind. Es ist so, wie Herr Gutzmer sagte: Wir machen dies zurzeit sehr individualisiert.

Die Morbidität bei diesen Patienten hier ist ziemlich hoch. Unser CLL-Patient hat den Tumor auf der Stirn; er blutet die ganze Zeit. Jetzt haben wir uns eben getraut, mit einem PD-1-Inhibitor zu behandeln; darauf scheint er anzusprechen. Aber es ist völlig individuell. Der Patient war nicht in der Studie drin. Andererseits, wenn Sie einen solchen Patienten mit 150 000 Leukozyten haben, so macht ihn die CLL nicht krank, aber das blutende Stirnwandkarzinom macht ihn eben krank. Insofern ist das sehr individualisiert. Insofern ist es gut, eine Option zu haben; aber eine Statistik kann ich Ihnen dazu nicht liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Grell, dann Frau Berking.

**Frau Dr. Grell:** Waren es auf dem ASCO Daten zu Pembrolizumab oder auch zu diesen Produkten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In dieser Studie war Cemiplimab nicht inkludiert. Darin waren Nivolumab und Pembrolizumab zusammengefasst, aber alles PD-1-Inhibitoren, so dass wir im Moment noch vom Substanzklasseneffekt ausgehen. Es kann sein, dass das unterschiedlich ist; aber wenn man sich die Nebenwirkungen anschaut, hat man das Gefühl, dass die Substanzklasse ähnliche Substanzen enthält. Ich sehe im Moment keine so deutlichen Unterschiede, vielleicht zwischen PD-L1- und PD-1-Inhibitoren, aber ich glaube, nicht so sehr in der Gruppe der PD-1-Inhibitoren. Das ist mein Eindruck.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Berking.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ergänzend dazu: Immunsuppression pauschal ist kein Ausschlusskriterium. Das kam meines Erachtens bei meinen Vorrednern auch noch einmal heraus. Beispielsweise ist rheumatoide Arthritis, eingestellt mit 10 mg Prednisolon oder weniger, gar keine Kontraindikation. Auch CLL-Patienten, obwohl ausgeschlossen bei den Studien, haben keine Kontraindikation. Also, in der Real World wird Immunsuppression viel weicher definiert, und wir sehen trotzdem Erfolge.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Dann müssen wir es noch einmal ganz hart sagen: Es geht hier um transplantierte Patienten.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ja.

**Frau Dr. Grell:** Da ist ja nun nicht ein bisschen Kortison. Da erleben wir einen veritablen Streit auch zwischen den Transplantateuren und den Onkologen und finden einfach keine Safety Data. Wir wären ja sehr zufrieden, wenn die Daten, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, jetzt endlich mal in die Welt kämen und publiziert würden. Aber dann muss man immer noch sagen: Wir haben eine unterschiedliche Datenlage zu den unterschiedlichen Wirkstoffen.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Da stimme ich völlig zu. Die Subgruppe Organtransplantierte ist diejenige, die die größten Sorgenfalten auf unserer Stirn verursacht, ganz klar, weil wir hier klar aufklären müssen, dass sie ein großes Risiko haben, ihr Organ zu verlieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Nindl, anschließend Herr Wörmann; dann habe ich Herrn Jantschak als Fragesteller.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Ganz kurz ergänzend: Wir haben jetzt eine Studie finanziell unterstützt, eine sogenannte Investigator Sponsored Study mit nierentransplantierten Patienten. Die Studie läuft gerade. Das heißt, wir sind natürlich auch bereit, Daten zu generieren. Ganz kurz zum Studiendesign, was wir aktuell machen: Da wird Immunsuppressiva nur in geringem Umfang eingesetzt. Aber diese Studie läuft zurzeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, Frau Grell, noch eine Ergänzung. Für den veritablen Streit gibt es Tumorkonferenzen. Wenn ein solcher Patient vorgestellt wird, dann ist der Transplantierte in der Tumorkonferenz dabei, und dann wird diskutiert: Wie hoch ist das Risiko einer Organabstoßung, und wie hoch ist die Morbidität durch den Tumor? Da muss das entschieden werden. Das muss nicht auf Ihrem Rücken entschieden werden, sondern dafür haben wir die Tumorboards.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da freut sich Frau Grell, und wir wissen endlich, was in Tumorkonferenzen passiert, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pU. Der Wirkstoff ist mit einer bedingten Zulassung auf den Markt gekommen, und Sie müssen auch noch Daten für die EMA gene-

rieren. Diese Studie an den nierentransplantierten Patienten ist aber nicht im Rahmen des Conditional Approvals designt worden? Da werden noch andere Daten generiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Nindl.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Noch einmal ergänzend dazu: Sie haben vollkommen recht. Das ist keine von uns gesponserte eigene Studie, sondern eine Studie, die ein KOL letztendlich initiiert hat, die wir unterstützen, von der ich eben gesprochen habe. Mit den Nierentransplantierten in der Auftragestudie werden wir die Fixdosis im Follow-up über 108 Wochen und insgesamt 167 Patienten einschließen. Wir werden der EMA Interimsanalysen von 50 Prozent der Patienten im März 2023 liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen, Frau Garbe, wenn Sie es wünschen, die Möglichkeit geben, die letzten 55 Minuten zusammenzufassen, damit wir das Wortprotokoll nicht zu schreiben brauchen. Bitte schön.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis):** Ich werde es versuchen. – Zunächst einmal vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte zum Abschluss noch einmal unsere wichtigsten Punkte, die wir heute auch diskutiert haben, zusammenfassen.

Meines Erachtens ist zum einen klar geworden, dass es hier um wenige Patienten geht, die wirklich einen therapeutischen Bedarf haben, und dass aus Sicht von Sanofi bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der systemisch vorbehandelten Patienten weitere systemische antineoplastische Therapieoptionen infrage kommen. Die Diskussion dazu war nicht ganz einheitlich. Ich glaube aber dennoch, dass einerseits unsere Position durchaus klar geworden ist und dass sie zum anderen auch von einigen hier anwesenden Behandlern mitgetragen wird.

Mithilfe der im Dossier und im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Daten konnte für Cemiplimab ein positiver Trend hinsichtlich Gesamtüberleben, objektiver Ansprechrate und insbesondere Dauer des Ansprechens sowie eine patientenrelevante Verbesserung des Schmerzes gezeigt werden. Das haben wir heute nicht diskutiert, aber die Daten dazu wurden ebenfalls nachgereicht. Sanofi ist deshalb weiterhin von einem Zusatznutzen von Cemiplimab für die betroffenen Patienten überzeugt, wohl wissend, dass der nichtadjustierte indirekte Vergleich Limitationen aufweist. Deshalb trägt Sanofi dem Vorschlag für die Zusatznutzenbewertung auch mit dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Rechnung.

Damit möchte ich schließen. Ich hoffe, wir konnten alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Vielen Dank nochmals dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion und für das Bereitstehen zur Beantwortung der Fragen. Wir werden das natürlich in unsere Bewertungen einzubeziehen haben. Dann können wir an der Stelle diese Anhörung beenden. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:55 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**

**Vorgang: 2018-B-050 Cemiplimab**

Stand: Mai 2018

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

### Cemiplimab [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.

*Keine zugelassenen Arzneimittel*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Strahlentherapie*

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 N.A. N.A.	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> „Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mcSCC) oder Patienten mit lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (locally advanced cSCC, lacSCC), die für eine Operation nicht in Betracht kommen.“
<i>keine zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: 2018-B-050 (Cemiplimab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 25. April 2018

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	35
Referenzen .....	37

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mcSCC) oder Patienten mit lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (locally advanced cSCC, lacSCC), die für eine Operation nicht in Betracht kommen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Plattenepithelkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 27.03.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 400 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

#### **Breuninger H et al., 2013 [1].**

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG),  
Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AMWF)

Kurzleitlinie - Plattenepithelkarzinom der Haut; Update 2012

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Leitlinien zur standardisierten Diagnostik, Therapie und Nachbehandlung sollen dazu beitragen, den Wissensstand der behandelnden Ärztinnen und Ärzte\* zu aktualisieren und damit die Ergebnisqualität bei der Versorgung von Patienten mit dieser Erkrankung zu verbessern. Insbesondere soll der Anteil nicht sachgerecht exzidiertes oder anderweitig nicht sachgerecht behandeltes Plattenepithelkarzinome der Haut, und damit die Lokalrezidivrate, gesenkt werden.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Vielzahl an beteiligten Berufsgruppen
- Patientenbeteiligung nicht gegeben, da keine Selbsthilfegruppe identifizierbar
- Evidenzbasierung: Formulierung von Schlüsselfragen, keine formale methodische Bewertung der Literatur
- Formulierung der Empfehlungen, Konsensfindung: Die Verabschiedung und Graduierung von Empfehlungen in sprachlicher Form (soll /sollte / kann) erfolgte im Rahmen von Konsensuskonferenzen unter Verwendung eines formalen Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess). Pro Empfehlung/Statement fand eine Abstimmung statt
- Darlegung der Leitliniengruppe; Interessenskonflikte dargelegt; Finanzierung dargelegt

##### Recherche/Suchzeitraum:

- keine systematische Literaturrecherche, orientierende Recherchen in Medline

## LoE

- Da keine systematische Recherche, Selektion, Bewertung und Synthese der Evidenzgrundlage erfolgte, wurden keine Evidenzlevel vergeben.

## GoR

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	soll
Empfehlung	sollte
Empfehlung offen	kann

## Sonstige methodische Hinweise

- Gültigkeit der LL bis 30.12.2018 verlängert, geprüft am 20.04.2016
- Ein Upgrade der Leitlinie nach S3 ist geplant
- keine systematische Literaturrecherche, orientierende Recherchen in Medline, keine formale methodische Bewertung der Literatur
- „Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3 Leitlinie. Die LL wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

## **1. Lokoregionäre Therapie**

### Statement

Verschiedene histologische Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut wurden beschrieben. Derzeit ist keine hinreichend evidenzbasierte Aussage darüber möglich, ob diese mit einer erhöhten Metastasierungswahrscheinlichkeit einhergehen. Daher sollten alle histologischen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms der Haut gleichartig therapiert werden.

### Empfehlung („kann“-Empfehlung offen)

Die vollständige chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histologischer Kontrolle der Schnittränder (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie – MKC) ist die Therapie der ersten Wahl für das Plattenepithelkarzinom der Haut. Alternativ kann eine Operation mit tumoradaptiertem Sicherheitsabstand und konventioneller Histologie erfolgen, bei superfiziellen Plattenepithelkarzinomen auch durch Horizontalexzision („Shave-Exzision“) mit konventioneller Histologie.

### Empfehlung („sollte“-Empfehlung offen)

Bei lokal nicht in sano resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte die Strahlentherapie als Behandlungsmethode der ersten Wahl durchgeführt werden.

### Empfehlung („sollte“-Empfehlung offen)

Alternative Therapieverfahren – bei multiplen oder superfiziellen Plattenepithelkarzinomen - wie die Elektrodesikkation, Kürettage, Kryotherapie, Lasertherapie und photodynamische Therapie sowie lokale medikamentöse Behandlungen mit Imiquimod oder 5-Fluorouracil sollten Einzelfällen vorbehalten bleiben.

## 1.1. Strahlentherapie

### Empfehlung („kann“-Empfehlung offen)

[...]. Bei Inoperabilität oder non in sano-Resektion besteht die Indikation einer Strahlenbehandlung. Dies gilt auch für die Karzinome der Hautanhangsgebilde. Bei zu erwartender R1, R2 Resektion oder wenn eine Nachresektion nicht möglich ist, kann einer alleinigen oder zusätzlichen Bestrahlung der Vorzug gegeben werden. Die Brachytherapie kann eine sinnvolle Alternative zur konventionellen Strahlentherapie darstellen. Eine Strahlenbehandlung bei Karzinomen auf vorgeschädigter Haut und bei immunsupprimierten Patienten ist im Hinblick auf Indikationsstellung und Strahlendosis kritisch zu bewerten. Plattenepithelkarzinome an Ohr, Lippe oder Nasenspitze sollten primär nicht bestrahlt, sondern einer chirurgischen Therapie zugeführt werden.

Quelle:

15. Mendenhall WM, Amdur RJ, Hinerman RW, et al.: Radiotherapy for cutaneous squamous and basal cell carcinomas of the head and neck. Laryngoscope 119:1994-1999, 2009

## **Systemische Therapie bei inoperablen Metastasen**

### Statement

Derzeit existiert keine ausreichend evidenzbelegte systemische Therapie für das metastasierte Plattenepithelkarzinom der Haut.

### Empfehlung 1 („sollte“-Empfehlung)

Eine systemische Therapie des metastasierten Plattenepithelkarzinoms der Haut sollte möglichst im Rahmen von klinischen Studien erfolgen.

### Empfehlung 2 („sollte“-Empfehlung)

Die Polychemotherapie mit Cisplatin und 5-Fluorouracil (oder orale Analoga) sollte die Therapie der ersten Wahl für das metastasierte Plattenepithelkarzinom der Haut sein. Bei Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand kann eine Monochemotherapie mit 5-Fluorouracil (oder orale Analoga) in Erwägung gezogen werden. Bei Nichtansprechen der Therapie kann eine Therapie mit Cetuximab in Erwägung gezogen werden.

### Erläuterung:

Die Ansprechraten von metastasierten Plattenepithelkarzinomen der Haut auf chemotherapeutische Behandlungen sind hoch. Die Remissionsraten betragen bei Monotherapie mit 5-Fluorouracil ca. 60% und sind bei der Verwendung von Polychemotherapieschemata mit bis zu 80% deutlich höher (Tabelle 4) (17-19). Die historisch anzusehende Monotherapie mit Methotrexat zeigt exemplarische Ansprechraten von 20-40%. Sie sind durch entsprechend Studien jedoch nicht belegt. Die Behandlung ist nicht kurativ, Rezidive sind regelhaft. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens scheint die Anwendung der kombinierten Schemata gegenüber den Monotherapien keine Vorteile zu bieten. Neuere Therapieschemata zielen auf die Blockade des „Epidermal Growth Factor“- Rezeptors ab. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib zeigte in einem Kollektiv von 15 auswertbaren Patienten keine objektiven Ansprechraten (Stabilisierung in 27%) (20). Der monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab erzielte in einer Studie mit 36 Patienten eine objektive Ansprechraten von 28% (6% CR, 22% PR) und eine Stabilisierung in 42% (Tabelle 4) (21), ist jedoch in Deutschland nicht für das Plattenepithelkarzinom der Haut zugelassen. Da kein Standardschema existiert, sollte eine Chemo- bzw. Immuntherapie möglichst im Rahmen von Studien erfolgen. Zur Vermeidung von Toxizitäten sollte insbesondere die Chemotherapie bei älteren Patienten von

einer intensiven Supportivtherapie begleitet werden. Insbesondere bei einer eingeschränkten Nieren oder Leberfunktion müssen die Dosen angepasst werden und bei aggressiven Kombinationstherapien kann der Einsatz von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren notwendig werden. Überdies ist auf eine ausreichende Antiemese und Schmerztherapie zu achten.

Quellen:

17. Cartei G, Cartei F, Interlandi G, et al.: Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. Am J Clin Oncol 23:181-184, 2000
18. Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al.: Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. Cancer 66:1692-1696, 1990
19. Khansur T, Kennedy A: Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 67:2030-2032, 1991
20. Glisson BS, Kim ES, Kies MS, et al.: Phase II study of gefitinib in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, 2006
21. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, et al.: Phase II Study of Cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: J Clin Oncol 29:3419-26, 2011

---

## **SIGN, 2014 [6].**

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Management of primary cutaneous cell carcinoma. A national clinical guideline

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

k.A.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- The evidence base for this guideline was synthesised in accordance with SIGN methodology
- The guideline development group was not able to identify sufficient evidence to answer all of the key questions asked in this guideline.
- Statement of all members of the guideline group (name and affiliation)
- Declaration of interest
- Consultation and peer review process and internal review of the recommendations

#### Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic review of the literature was carried out using an explicit search strategy devised by a SIGN Evidence and Information Scientist. Databases searched include Medline, Embase, Cinahl, PsycINFO and the Cochrane Library. The year range covered was 2007-2012. Internet searches were carried out on various websites including the US National Guidelines Clearinghouse. The main searches were supplemented by material identified by individual members of the development group. Two members of the group using standard SIGN methodological checklists before conclusions were considered as evidence evaluated each of the selected papers.

## LoE

KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND RECOMMENDATIONS	
LEVELS OF EVIDENCE	
1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies
2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2*	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

## GoR

RECOMMENDATIONS	
Some recommendations can be made with more certainty than others. The wording used in the recommendations in this guideline denotes the certainty with which the recommendation is made (the 'strength' of the recommendation).	
The 'strength' of a recommendation takes into account the quality (level) of the evidence. Although higher quality evidence is more likely to be associated with strong recommendations than lower quality evidence, a particular level of quality does not automatically lead to a particular strength of recommendation.	
Other factors that are taken into account when forming recommendations include: relevance to the NHS in Scotland; applicability of published evidence to the target population; consistency of the body of evidence, and the balance of benefits and harms of the options.	
R	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm.
R	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
GOOD PRACTICE POINTS	
✓	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

## Sonstige methodische Hinweise

- This guideline was published in 2014 and will be considered for review in three years.

## 1. surgical techniques

### standard surgical excision (LoE: 3)

R	For high-risk tumours a clinical peripheral margin of 6 mm or greater is indicated, where surgically achievable and clinically appropriate.
	For low-risk tumours a clinical peripheral margin of 4 mm or greater is indicated where surgically achievable and clinically appropriate.

### Mohs micrographic surgery (LoE: 3)

R	Mohs micrographic surgery should be considered at the multidisciplinary team meeting, for selected patients with high-risk tumours where tissue preservation or margin control is challenging, and on an individual case basis for patients with any tumour at a critical anatomical site.
---	--

## 2. destructive techniques

### CURETTAGE AND CAUTERY (LoE: 3)

R	Curettage and cautery can be considered for patients with low-risk SCCs, if healthcare professionals have had appropriate training with a blunt curette.
✓	Curettage and cautery is not suitable for high-risk SCC and should not be used where there are any high-risk clinical features.

A meta-analysis identified eight retrospective case series examining outcomes following curettage (with a blunt curette) plus cautery (also referred to as electrodesiccation). Pooled average recurrence (the nature of which was unspecified) from seven of the studies (n=1,131) was 1.7% (95% CI 0.6% to 3.4%). In this pooled analysis 91% of the tumours had a horizontal diameter <20 mm. One series reported using two treatment cycles and one using three but most series did not indicate the number of treatment cycles.<sup>69</sup>

Quelle:

69. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: a systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013 347:f6153.

#### photodynamic therapy (LoE: 2+)

R | Photodynamic therapy should not be used for treatment of primary squamous cell carcinoma.

A meta-analysis identified 14 small prospective studies of photodynamic therapy using topical or systemic photosensitisers. Eight of the studies examined outcomes following apparent complete response and the pooled odds of recurrence at six to 38 months were 26.4% (95% CI 12.3% to 43.7%) based on 119 tumours.<sup>69</sup>

Quelle:

69. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: a systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013 347:f6153.

### 3. chemotherapy

#### systemic chemotherapy (LoE: 4)

✓ | Systemic chemotherapy for the management of patients with primary cutaneous SCC should not be used outside of a clinical trial.  
Systemic chemotherapy may be appropriate for patients with metastatic SCC.

Evidence on the use of systemic chemotherapy, either alone or in combination with radiotherapy in the management of cutaneous SCC is mainly from small case series. A review highlights how chemotherapy has been used neoadjuvantly, either prior to surgery or radiotherapy for advanced high-risk tumours. This strategy has been applied to squamous cell cancers at other sites such as the head and neck and anus but the evidence in cutaneous SCC is based on small case series. Agents that have been used include cisplatin, vindesine, mitomycin C, 5-fluorouracil, methotrexate, bleomycin, interferon and doxorubicin. The review included one small randomised study (n=36) of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon in patients with high-risk features following surgery, which failed to demonstrate any benefit compared to a control group.<sup>79</sup> Chemotherapy has been added to postoperative radiotherapy in patients with high-risk tumours but the only randomised controlled studies pertain to head and neck tumours and there is insufficient evidence to recommend this for cutaneous SCC.<sup>30</sup>

Quellen:

30. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25 Suppl 5:1-51.

79. DeConti RC. Chemotherapy of squamous cell carcinoma of the skin. *Semin Oncol* 2012;39(2):145-9.

## 4. radiotherapy

### primary radiotherapy

- R Primary radiotherapy should be considered for individual patients where surgical excision would be extremely challenging or difficult to perform or would be likely to result in an unacceptable functional or aesthetic outcome.
- ✓ Radiotherapy should be delivered by a clinical oncologist with a special interest in the management of skin cancer including SCC.

A meta-analysis identified one prospective and 13 retrospective studies of primary radiotherapy in patients with SCC. Radiation sources included orthovoltage, megavoltage or electron therapy. Dose, fractionation and fields were not uniformly reported and were variable. Follow up ranged from less than six months to over ten years and the prognostic features (size, site and stage) of the tumours varied widely. Local recurrence was 6.4% (95% CI 3.0% to 11.0%) based on seven studies (n=761). Disease-specific death was 9.1% (95% CI 1.4% to 22.8%) based on five studies (n=191).<sup>69</sup> LoE: 2+

A meta-analysis identified four prospective and two retrospective studies (n=88) examining a range of brachytherapy techniques. Local recurrence was 5.2% (95% CI 1.6% to 10.5%) with a range of follow-up periods with a median of 55 months.<sup>69</sup> LoE: 2+

Previous guidelines recommend that radiotherapy should be used with caution on sites where the intervention is poorly tolerated such as the back of the hand, lower limb and where the tumour invades bone or cartilage. There are contraindications related to long term cosmesis in younger patients and the potential for radiation-induced second malignancy.<sup>37</sup> LoE: 4

Radiotherapy is contraindicated in patients with previously irradiated sites and with genodermatoses predisposing to skin cancer.<sup>37</sup> LoE: 4

Radiotherapy may be particularly indicated in older patients where comorbidities or significant risks associated with general anaesthetic prevent consideration of surgery. It may also be suitable where a patient has anxiety disorder or is intolerant to local anaesthetic.<sup>30</sup> LoE: 4

#### Quellen:

30. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25 Suppl 5:1-51.

37. Motley RJ, Preston PW, Lawrence CM. Multi-professional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. London: British Association of Dermatology (BAD); 2009.

69. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: a systematic review and pooled analysis of observational studies. BMJ 2013 347:f6153

---

### **Sapjaszko M et al., 2015 [5].**

Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 5: Management of Squamous Cell Carcinoma

Siehe auch Guenther, LC et al., 2015 [2].

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The aim of this document is to provide guidance to Canadian health care practitioners on NMSC management.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- The Canadian Non-Melanoma Skin Cancer Guidelines Committee comprises 10 dermatologists and dermatologic surgeons tasked with the development of evidence-based guidelines on the prevention and management of AKs, SCCs, and BCCs.
- The relevant publications were categorized according to type of lesion (eg, high-risk SCC) and treatment modality (eg, photodynamic therapy). Each study was formally evaluated by 3 members of the Committee, using GRADE
- Studies rated as “moderate” quality or better by at least 1 Committee member served as the core literature for each of the treatment chapters
- The final document was finalized by the chairs, after community review, and approved by all 10 Committee members.
- Patientenbeteiligung nicht gegeben
- Endorsers and sponsors were not party to the development of the guidelines and were not involved in the literature search, the selection of Committee members, or the drafting of text, recommendations, or algorithms.
- The final guidelines chapters were circulated to potential endorsing bodies, which made no changes to the text.

### Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherche in PubMed (im August 2012)

## LoE

**Table 2.** The GRADE System for Classifying the Quality of Evidence.<sup>3</sup>

Level of Evidence	Definition
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.  
\*In addition, for statements based purely on biologic plausibility or other indirect arguments, the level of evidence could be identified as "NA," indicating that direct support for the claim is not available.

## GoR

**Table 3.** Rating the Strength of Recommendations.

Strength of Recommendation	Definition
Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects
Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists

## Sonstige methodische Hinweise

- Evidenzbasis: Randomized controlled trials for SCC are uncommon, especially head-to-head comparison studies. Recurrent and otherwise high-risk SCCs are not well studied.
- „Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3 Leitlinie. Die LL wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

### Empfehlungen:

The complete removal of the SCC lesion along with preservation of function and cosmesis is best achieved through surgical methods that allow identification of tumour margins via histologic assessment. Specifically, fixed-margin surgical excision and MMS are the cornerstone treatments of low and high-risk SCCs, respectively. When available, a number of second-line options can also be used in the management of low-risk SCCs, with nearly equivalent 5-year clearance rates. Although not currently approved for this indication, both PDT and topical therapy have shown promise in managing SCC in situ lesions, and these options may be particularly advantageous for lesions located on the lower leg. Treatment options for high-risk lesions are limited to MMS, fixed-margin surgical excision, and radiation therapy. Recurrence and metastasis of these lesions remain possible despite best efforts. A number of emerging therapies may provide promise in the management of high-risk SCC; patients with inoperable SCC lesions may be candidates for clinical trials.

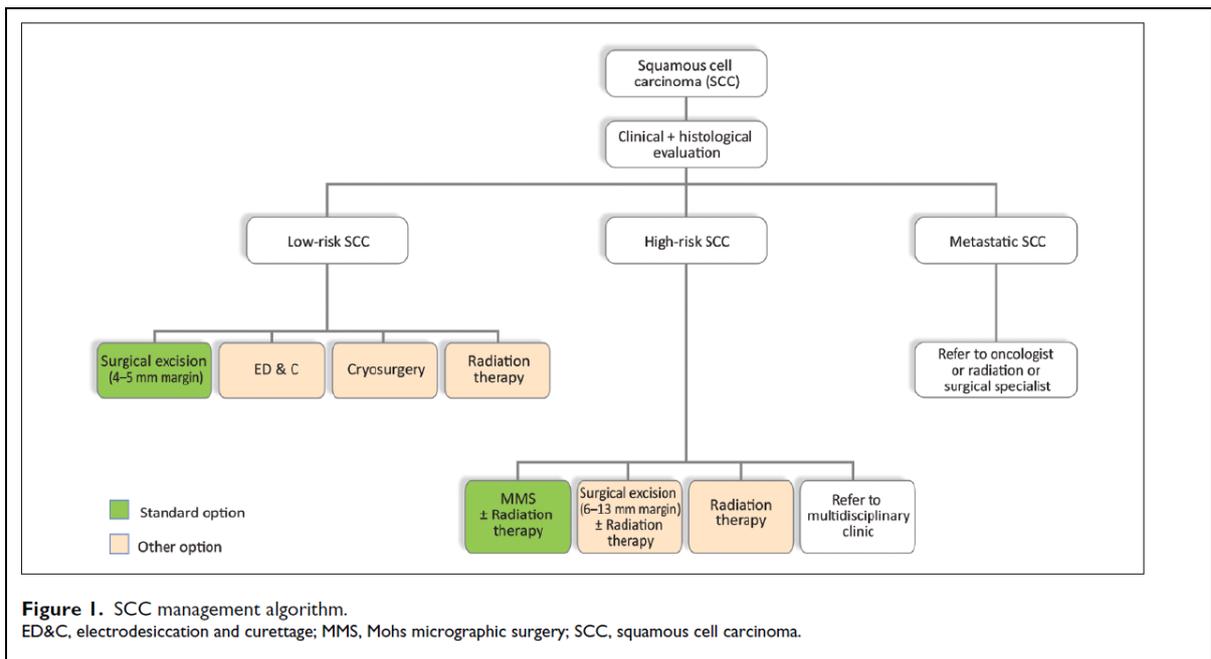
Zusammenfassung der Empfehlungen siehe Tabelle und Abbildung:

Recommendation	Level of Evidence <sup>a</sup>	Strength of Recommendation <sup>b</sup>
1. Suspected SCCs should be biopsied according to the criteria outlined in chapter 1. <sup>86</sup>	NA	Strong
2. Risk of recurrence should be established using the criteria in Table 1.	NA	Strong
3. Selected patients with high-risk SCCs may be considered for sentinel lymph node biopsy in consultation with a multidisciplinary skin cancer clinic.	Low <sup>32, 33</sup>	Weak
4. Primary low-risk SCC lesions of the skin, including SCC in situ and keratoacanthomas, may be treated with the following options:		
• Surgical excision with approximately a 4- to 5-mm margin (only if functionality/cosmesis of the treated site is not a concern)	Moderate <sup>3,36,40,42,45</sup>	Strong
• Electrodesiccation and curettage (performed by physicians trained in the technique; to be used when long-term follow-up is planned)	Moderate <sup>3,59</sup>	Weak
• Cryosurgery (performed by physicians trained in the technique; to be used when other options are not appropriate)	Moderate <sup>3,64,65</sup>	Weak
• Radiation therapy (in selected patients with contraindications to surgery, when surgery would be disfiguring, or when radiation therapy is needed for palliation)	Moderate <sup>3</sup>	Strong
5. The following off-label modalities can be also considered in the treatment of SCC in situ:		
• Photodynamic therapy	Moderate <sup>70,71,73</sup>	Strong
• 5-Fluorouracil	Low <sup>75</sup>	Weak
• Imiquimod	Moderate <sup>75</sup>	Weak
6. Treatment options for recurrent or otherwise high-risk SCC lesions include the following:		
• Mohs micrographic surgery	High <sup>3,50</sup>	Strong
• Surgical excision with a 6- to 13-mm margin	Moderate <sup>3,41,42</sup>	Strong
• Radiation therapy (in selected patients with contraindications to surgery, when surgery would be disfiguring, or when radiation therapy is needed for palliation)	Moderate <sup>41</sup>	Strong
7. Adjuvant radiation therapy may be added to the surgical treatment of high-risk SCCs, such as those with perineural invasion.	Moderate <sup>44,67,68</sup>	Weak
8. Patients with select high-risk SCCs may be considered for a referral to a multidisciplinary clinic.	NA	Strong

Abbreviations: NA, not available; SCC, squamous cell carcinoma.

<sup>a</sup>Level of evidence is evaluated as high, moderate, low, or very low, corresponding to the likelihood that the benefits of the therapeutic approach will stand up to further testing. Therapeutic approaches supported by meta-analyses or multiple randomized controlled trials that are free from significant bias have a high level of evidence. Studies based on intraindividual comparisons may also have a high level of evidence. Options supported by methodologically weaker studies (non-randomized controlled trials) and those with weak effects or inconsistent data across studies have a low or very low level of evidence. Statements that are based on biological plausibility or other indirect arguments are listed as NA, indicating that direct support for the claim is not available. (See chapter 1 for general methods.<sup>86</sup>)

<sup>b</sup>Strength of recommendation is evaluated as strong or weak, depending on the confidence that the treatment is more helpful than the alternative(s), including nontreatment. Hence, therapies with a high level of evidence regarding efficacy may receive a weak recommendation if the risk of adverse response is high or if this risk is not well known. Conversely, approaches with no likelihood of doing harm may receive a strong recommendation, even if they are supported by limited evidence. (See chapter 1 for general methods.<sup>86</sup>)



Quellen:

3. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(6): 976-990.
32. Kwon S, Dong ZM, Wu PC. Sentinel lymph node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: clinical experience and review of literature. *World J Surg Oncol.* 2011;9:80.
33. Ross AS, Schmults CD. Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature. *Dermatol Surg.* 2006;32(11):1309-1321.
36. Brodland DG, Zitelli JA. Surgical margins for excision of primary cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27(2, pt 1):241-248.
40. Thestrup-Pedersen K, Ravnborg L, Reymann F. Morbus Bowen: a description of the disease in 617 patients. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(3):236-239.
41. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, Beresford J, Matthews J. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(5):358-361.
42. Schell AE, Russell MA, Park SS. Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(5):337-343.
43. Baker NJ, Webb AA, Macpherson D. Surgical management of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39(2):87-90.
44. Jambusaria-Pahlajani A, Miller CJ, Quon H, Smith N, Klein RQ, Schmults CD. Surgical monotherapy versus surgery plus adjuvant radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of outcomes. *Dermatol Surg.* 2009;35(4):574-585.
45. Thomas DJ, King AR, Peat BG. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(1): 57-63.
59. Bell HK, Rhodes LE. Bowen's disease: a retrospective review of clinical management. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24(4): 338-339.
64. Peikert JM. Prospective trial of curettage and cryosurgery in the management of non-facial, superficial, and minimally invasive basal and squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2011;50(9):1135-1138.
65. Kuflik EG, Gage AA. The five-year cure rate achieved by cryosurgery for skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(6, pt 1):1002-1004.
67. Babington S, Veness MJ, Cakir B, Gebiski VJ, Morgan GJ. Squamous cell carcinoma of the lip: is there a role for adjuvant radiotherapy in improving local control following incomplete or inadequate excision? *ANZ J Surg.* 2003;73(8):621-625.
68. Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip: patterns of relapse and outcome. Reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australas Radiol.* 2001;45(2):195-199.
70. de Haas ER, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ. Response of Bowen disease to ALA-PDT using a single and a 2-fold illumination scheme. *Arch Dermatol.* 2007;143(2): 264-265.
71. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):539-543.
73. Morton C, Horn M, Leman J, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinic photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):729-735.
75. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1431-1438.

---

**Stratigos A et al., 2015 [7].**

European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The guidelines address in detail all aspects of cSCC management, from the clinical and histological diagnosis of primary tumour to the systemic treatment of advanced or metastatic disease.

**Methodik**Grundlage der Leitlinie

- Items that were agreed upon by our expert panel were adapted within our guideline proposal with appropriate reference. Items that differed from previously published guidelines or were originally recommended by our working group were clearly stated as proposed by the EADO consensus group.
- The guideline draft was circulated between panel members from EADO, EDF and EORTC before reaching its final form.

Recherche/Suchzeitraum:

- extensive search with terms 'cutaneous squamous cell carcinoma' using the PubMed, EMBASE and Cochrane Library was conducted (until 31st October).
- Articles included systematic reviews, pooled analyses and meta-analyses.
- search was restricted to English-speaking language publications
- We also searched for existing guidelines on cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions in the databases mentioned above as well as in relevant websites (national agencies, medical societies).
- the panel looked for concordances and differences among recently published guidelines

Sonstige methodische Hinweise

- „Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3 Leitlinie. Die LL (S2k) wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

## LoE

Level of Evidence	Definition
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Abbreviation: GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.  
<sup>3</sup>In addition, for statements based purely on biologic plausibility or other indirect arguments, the level of evidence could be identified as "NA," indicating that direct support for the claim is not available.

## GoR

Strength of Recommendation	Definition
Strong	For intervention: desirable effects outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects outweigh desirable effects
Weak	For intervention: desirable effects probably outweigh undesirable effects Against intervention: undesirable effects probably outweigh desirable effects, but appreciable uncertainty exists

### Sonstige methodische Hinweise

- *Evidenzbasis:* Randomized controlled trials for SCC are uncommon, especially head-to-head comparison studies. Recurrent and otherwise high-risk SCCs are not well studied.

### **Treatment of locally advanced and metastatic SCC**

Our comprehensive literature research only retrieved a few reports, which are strictly limited to cSCC, particularly for stage IV disease; indeed, most reports were on in studies performed in head and neck SCC (HNSCC). It is however likely, that despite a lower probability of distant metastases, once they occur they should be managed as for those of any SCC of the head and neck.

### Surgery/radiation therapy/electrochemotherapy

Satellite or in-transit metastases around the primary site should be removed surgically if the number, size and location allow a complete removal of the metastatic sites. RT alone or in combination with chemotherapy may be used as an alternative option when surgery is not feasible. RT is particular helpful as a palliative treatment, [...]

Electrochemotherapy is a treatment modality that can find indication in locally advanced lesions. It helps to control the progression of inoperable loco-regional SCC recurrences with

the benefit of controlling bleeding lesions and of reducing painful symptoms when present. The two most commonly used drugs in electrochemotherapy are bleomycin and cisplatin.

### Chemotherapy

Stage IV cSCC can be responsive to various chemotherapeutics, however, there is no established standard regimen. The following chemotherapeutic agents that have been used in cSCC: platin derivatives (i.e. cisplatin or carboplatin), 5-fluorouracil, bleomycin, methotrexate, adriamycin, taxanes, gemcitabine or ifosfomide alone or in combination. Notably, remission rates of up to 80% have been reported for combined treatments and monochemotherapy still may achieve remissions in up to 60% (e.g. with 5-fluorouracil) [79–83].

### Biologic response modifiers

Currently there is no supporting evidence for the use of biologic response modifiers in advanced cSCC outside the framework of clinical trials as first line treatment.

### Targeted therapies – EGFR inhibitors

EGFR inhibitors such as cetuximab, currently approved for the treatment of metastatic head and neck SCC, should be discussed as second line treatments after mono- or polychemotherapy failure and disease progress. Participation of patients with metastatic cSCC in clinical trials should be encouraged as treatment of choice if possible, taking into consideration the limitations of chemotherapeutic regimens due to associated toxicity and advanced age of the patients.

Quellen:

- [1] Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, et al. Brief guidelines – cutaneous squamous cell carcinoma. JDDG 2012;10(Suppl. 6):51–8.
- [2] Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:1–51.
- [3] Motley R, Kersey P, Lawrence C. Multiprofessional guidelines for the management of the patient with primary cutaneous squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 2002;146:18–25.
- [4] Basal cell and squamous cell skin cancers. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Version 1.2013. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- [64] Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, Leonardi-Bee J. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. BMJ 2013;347:f6153.
- [65] Veness MJ. The important role of radiotherapy in patients with non-melanoma skin cancer and other cutaneous entities. J Med Imaging Radiat Oncol 2008;52:278–86.
- [79] Sadek H, Azli N, Wendling JL, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. Cancer 1990;66:1692–6.
- [80] Cartei G, Cartei F, Interlandi G, et al. Oral 5-fluorouracil in squamous cell carcinoma of the skin in the aged. Am J Clin Oncol 2000;23:181–4.
- [81] Guthrie Jr TH, Porubsky ES, Luxenberg MN, et al. Cisplatinbased chemotherapy in advanced basal and squamous cell carcinomas of the skin: Results in 28 patients including 13 patients receiving multimodality therapy. J Clin Oncol 1990;8:342–6.
- [82] Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 1991;67:2030–2.
- [83] Benasso M, Merlano M, Sanquieti G, et al. Gemcitabine, cisplatin and radiation in advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a feasibility study. Am J Clin Oncol 2001;24:618–22.

---

## **NCCN, 2016 [4].**

National Comprehensive Cancer Network

Squamous Cell Skin Cancer, Version 2.2018

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

k.A.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Keine näheren Informationen zur Methodik und zur Erstellung der Leitlinie verfügbar.

### Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

### Sonstige methodische Hinweise

- „Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer S3 Leitlinie. Die LL wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“

### LoE/ GoR

**NCCN Categories of Evidence and Consensus**

**Category 1:** Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2A:** Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 2B:** Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

**Category 3:** Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

**All recommendations are category 2A unless otherwise noted.**

**Clinical Trials:** NCCN believes that the best management for patients with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

To find clinical trials online at NCCN Member Institutions, [click here: nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html).

**NCCN Categories of Evidence and Consensus:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

See [NCCN Categories of Evidence and Consensus](#)

## Local Treatment for SCC

The primary goals of treatment of squamous cell skin cancer are the complete removal of the tumor and the maximal preservation of function and cosmesis. All treatment decisions should be customized to account for the particular factors present in the individual case and for the patient's preference. Localized cSCC, (ie, without clinically or radiographically concerning regional lymph nodes) is most commonly treated with surgery. Traditional techniques such as C&E are mostly supported by older studies, and data from prospective trials with long-term follow-up are limited. Although surgical approaches often offer the most effective and efficient means for accomplishing cure, consideration of function, cosmetic outcome, and patient preference may lead to the choice of radiation therapy (RT) as primary treatment in order to achieve optimal overall results.

### Radiation Therapy

#### ***Radiation as Primary Therapy***

Although surgery is the mainstay of local treatment for SCC, patient preference and other factors may lead to the choice of RT as primary therapy for local disease without lymph node involvement. A large meta-

other modalities (eg, surgery/MMS alone, RT alone, chemotherapy), patients with other types of skin cancer (BCC and metatypical BCC), patients with lymph node metastases, and a mix of patients with primary and recurrent skin lesions, with and without positive margins.<sup>168,169,195,263,264</sup> These studies suggest that postoperative RT for patients with PNI may improve local control and disease-free survival, but there is likely no survival benefit.

#### **Radiotherapy Safety**

RT is often reserved for patients older than 60 years because of concerns about long-term sequelae, including secondary malignancies.<sup>159,256,259,265-276</sup> Large cohort and population-based studies (n > 1000) have shown by multivariate analysis that rates of NMSCs are significantly higher in those who received prior RT (either for a benign condition or for cancer) compared with those who have no history of therapeutic RT exposure.<sup>271-273,275</sup> In patients who developed NMSC after prior RT, most NMSC lesions occurred within the radiation field, with elevated risk of NMSC confined to the site of RT exposure. The risk of NMSC was particularly high in patients who received therapeutic RT early in life.

Radiotherapy can result in poor cosmetic outcomes, including telangiectasia, changes in skin pigmentation, and fibrosis. More serious long-term complications include non-healing ulcers; soft tissue, cartilage, bone, or brain necrosis; decreased sensation; and cataracts (for lesions in the periorbital region).<sup>254,256,259,261,268-270</sup> For SCC in situ, a few studies have reported that RT treatment can result in non-healing ulcers in up to 25% of lesions.<sup>258-260</sup>

#### **Administration of Radiation**

Specifics about the application of RT, including total doses, treatment duration, and contraindications, are described under *Principles of*

*Radiation Therapy* in the algorithm. RT is contraindicated in patients with genetic conditions predisposing to irradiation-related skin cancer (eg, basal cell nevus syndrome<sup>277-283</sup>), and relatively contraindicated in patients with connective tissue diseases (eg, lupus, scleroderma).<sup>284-287</sup> Given higher rates of poor cosmesis and complications with increasing cumulative radiation dose,<sup>256,270,288</sup> reirradiation should not be routinely utilized for recurrent disease within a prior radiation field. As described in the previous section, RT is often reserved for patients >60 years of age due to concerns about risk of RT-related subsequent malignancies. Protracted fractionation is associated with improved cosmetic results,<sup>268,270,289-291</sup> and should be utilized for poorly vascularized or cartilaginous areas. Retrospective studies have found that for patients with cSCC and PNI, failures tend to occur along involved nerves, suggesting that extending the radiation field along involved nerves may help reduce risk of recurrence.<sup>169,292,293</sup> The NCCN panel recommends that for extensive PNI, clinically evident perineural involvement, or involvement of named nerves, (particularly in the head and neck region), consider including the course of the local nerves proximally.

Selection of target area margins and RT modality is left to clinical judgement and based on the experience and expertise available at the treating institution. A variety of external beam options have been shown to be effective for treating cSCC and have similar cosmetic/safety results,<sup>256,270,289,294-296</sup> and are generally accepted as standard of care. Brachytherapy, however, is not considered a standard-of-care approach for treatment of skin cancer. There are insufficient long-term efficacy and safety data to support the routine use of electronic surface brachytherapy, and radioisotope brachytherapy should only be considered in highly selected cases.

### **Superficial Therapies**

Given the limited penetration beyond epidermis and lower cure rates than with surgical techniques, superficial therapies should be reserved for those patients with SCC in situ.<sup>297-299</sup> Recommended superficial therapies include topical fluorouracil (5-FU), topical imiquimod, photodynamic therapy (PDT), and cryotherapy.

#### **Topical Therapies**

Retrospective studies, meta-analyses, and an open-label phase II trial have shown that imiquimod was effective for treating patients with SCC in situ, with reasonably high rates of initial clearance (70%–100%) and low rates of recurrence.<sup>300-305</sup> One small (n = 31) double-blind randomized trial showed that imiquimod led to the resolution of 73% of lesions compared to 0% of lesions resolving with vehicle control ( $P < .001$ ).<sup>306</sup> Side effects include inflammatory skin reactions, such as erythema, pruritus, and pain, and often lead to discontinuation of imiquimod before the treatment course is complete.<sup>302,304</sup> Discontinuation after lesion clearance has not been shown to lead to recurrence.

5-FU is another agent used topically to treat SCC in situ. Clearance rates with 5-FU tend to be lower than those for topical imiquimod, and vary widely, ranging from 27% to 93%.<sup>302,305,307-309</sup> Toxicities are similar to imiquimod, being primarily inflammatory skin reactions such as severe eczematous reactions, ulceration, and erosions.<sup>302,308,309</sup>

#### **Cryosurgery/Cryotherapy**

Cryosurgery, which destroys tumor cells by freeze-thaw cycles, has been used for many years as a fast and cost-effective means for removal of SCCs. Prospective and retrospective studies, including large meta-analyses, have shown recurrence rates of 0% to 4% for invasive SCCs treated with cryotherapy.<sup>48,310-313</sup> For SCC in situ, recurrence rates

after cryotherapy range from 1% to 13% in retrospective studies<sup>258,298,299,313</sup> and 0% to 50% in prospective studies.<sup>297,309,312,314,315</sup>

Variability in reported recurrence rates may be due in part to patient selection, variable follow-up durations, and differences in technique and operator skill. Common adverse events associated with cryosurgery include edema/blistering, scabbing, ulceration, loss of pigment, and postoperative pain.<sup>297,314,316</sup> Less common adverse events include scarring and infection.<sup>297,312,314-316</sup> One prospective comparative study reported that patients were much more likely to experience pain with cryotherapy compared with curettage and cautery, and time to complete healing was also significantly longer with cryotherapy.<sup>297</sup> A randomized controlled trial showed that cryotherapy was associated with poorer cosmetic outcomes compared with topical 5-FU for treatment of SCC in situ.<sup>309</sup>

#### ***Photodynamic Therapy***

PDT involves the application of a photosensitizing agent on the skin followed by irradiation with a light source. Photosensitizing agents often used include methyl aminolevulinate (MAL) and 5-aminolevulinic acid (ALA). For SCC in situ, rates of initial complete clearance following PDT with ALA or MAL range between 52% and 98% according to prospective studies (n = 23–96 lesions).<sup>308,317-328</sup> Most of these studies report recurrences, such that durable complete response rates range from 48% to 89%.<sup>308,309,317-320,322-326,328,329</sup> Small randomized trials have shown that differences in PDT techniques can cause significant differences in clearance rate for SCC in situ,<sup>318,326</sup> which likely contributes to the broad range of rates reported in the literature. One small randomized trial showed that fewer treatments were required for complete clearance with PDT versus cryotherapy, and two randomized trials showed that durable complete response rates were higher with PDT.<sup>309,314</sup> Another small randomized trial in patients with SCC in situ

showed that PDT was associated with higher rates of initial complete clearance compared with 5-FU, and two randomized trials showed that and durable complete response rates were higher with PDT.<sup>308,309</sup>

PDT is associated with itching, tingling, stinging, burning during the application of the topical agent, and mild to moderate pain during the phototreatment.<sup>318-323,325,330,331</sup> Other less common toxicities include severe pain, ulceration, crusting, edema, erythema, scarring, and pigmentary alterations.<sup>320-323,325,331-333</sup> Most of these resolve within days or weeks of treatment, but there have been reports of long-term scarring and pigmentary alterations.

Results from randomized trials in patients with SCC in situ suggest that 5-FU may be associated with lower risk of adverse events compared with PDT or cryotherapy, but due to inconsistent results across trials it is unclear whether risk of toxicity differs between cryotherapy and PDT.<sup>308,309,314</sup> All three treatment modalities are associated with risk of pain and various manifestations of inflammation at the treated site, including erythema, burning, crusting, stinging, itching, edema/blistering, and ulceration/erosions. All three also occasionally lead to pigmentary changes, or scarring.

Currently, PDT is being utilized at some NCCN Member Institutions for SCC in situ lesions. Although MAL is an approved photosensitizer for PDT, it is no longer produced in the United States.

### **Low-Risk Local SCC**

Primary treatment options for low-risk local SCC include: 1) C&E in areas without hair growth (ie, excluding terminal hair-bearing regions, such as the scalp, pubic and axillary regions, and beard area in men), provided that the treatment be changed to excision if the adipose tissue is reached; 2) standard excision if the lesion can be excised with 4- to 6-mm clinical margins and repaired with linear closure, secondary intention healing, or skin graft; and 3) RT for non-surgical candidates, generally limited to those older than 60 years of age because of risk of long-term toxicity.

If margins are positive after excision, patients should receive additional therapy. MMS, resection with CCPDMA with frozen or permanent section, or standard re-excision for area L regions (trunk and extremities, excluding pretibia, hands, feet, nail units, and ankle) are recommended, while radiation may be administered to non-surgical candidates.

The NCCN panel discussed the use of alternative therapies for first-line treatment in patients with SCC in situ (Bowen's disease). Although cure rates may be lower than with surgical treatment modalities, alternative therapies the panel recommends considering include 5-FU, imiquimod, PDT with porfimer sodium or ALA, or vigorous cryotherapy. Data suggest that the cure rates of these approaches may be lower compared with surgery.<sup>297-299</sup> On the other hand, panelist experience indicates that they may be effective for anatomically challenging locations, and recurrences are often small and manageable.

### **High-Risk Local SCC**

Recommended options for high-risk lesions include: 1) standard excision, using wider margins with linear or delayed repair; 2) MMS or resection with CCPDMA with frozen or permanent section; and 3) RT for non-surgical candidates.

Due to the wide variability of clinical characteristics that may define a high-risk tumor, it is not feasible to recommend a defined margin for standard excision of high-risk SCC. Keen awareness of the subclinical extension of SCC is advised when selecting a treatment modality without complete margin assessment for a high-risk tumor. These margins may need to be modified based on tumor- or patient-specific factors. If negative margins are not achieved after standard excision, patients should undergo MMS or resection with CCPDMA, or receive RT. If residual disease is still present after second-line treatment and

## Treatment of SCC with Regional Lymph Node Involvement

Data on SCC with nodal metastasis are limited to retrospective or observational studies. Some of these studies have shown that treating regional disease with RT alone results in poorer survival and/or regional/local control than those who received surgery plus adjuvant RT.<sup>145,488-491</sup> This was true for patients with parotid involvement, neck lymph node metastases, or a combination of the two, which is why the NCCN panel recommends resection of regional disease over radiation or chemotherapy. Radiation with or without concurrent therapy is reserved for patients who are not surgical candidates.

Most studies of patients with regional involvement of cSCC focus on treatment of parotid and/or cervical nodes either with surgery alone (parotidectomy and/or neck dissection) or surgery plus adjuvant radiotherapy.<sup>51,145-149,151,152,488-507</sup> In these studies the extent of resection and whether adjuvant RT was given depended on the treating clinician's assessment of the extent of the disease and risk of recurrence. Although some institutions have standard practices guiding treatment, published data from studies at these institutions may include cases in which the clinician deviated from that standard practice. Many of these studies used highly heterogeneous patient populations, including a wide range of levels of lymphatic and/or parotid involvement, a mix of primary and recurrent disease, and a mix of immunosuppressed and immunocompetent patients. In addition, some studies included a few patients treated with adjuvant chemotherapy,<sup>147-149,494,500-502,507</sup> and a few included patients who received RT or chemotherapy alone (no surgery).<sup>51,145,489-492</sup>

For studies where the majority of patients receive at least surgery plus adjuvant RT for parotid and/or neck LN metastases, recurrence rates are usually between 20% to 35%,<sup>145-147,149,488,491,493,494,496,497,506,507</sup> and

estimates of 5-year disease-free survival and disease-specific survival are between 59% to 83%<sup>147,149,151,500</sup> and 63% to 83%,<sup>145,148,149,151,152,488,489,491-497,499</sup>, respectively.

Due to the heterogeneity of study populations and treatment selection bias in these retrospective/observational studies, direct comparison of treatment outcomes is not appropriate. However, multivariate analyses provide some insight into factors and treatment options associated with better outcomes.

Studies of patients with cSCC metastases to the parotid and/or lymph nodes in the neck from several Australian centers (ie, Royal Prince Alfred Hospital, Westmead Hospital, Peter MacCallum Cancer Centre) have found by multivariate analysis that adjuvant RT improved local regional control or disease-free survival.<sup>493,497,501</sup> This finding was corroborated by a study from University of Texas Southwestern Medical Center.<sup>503</sup> Another study from Westmead Hospital that included patients with LN metastases of the neck but excluded those with parotid involvement found by multivariate analysis that adjuvant RT improved disease-free survival.<sup>147</sup> In contrast, studies from 2 different centers (ie, Toowoomba Hospital, Greenlane Hospital) found no significant association between adjuvant RT and improved disease-free survival or recurrence rate in patients with involvement of the parotid and/or cervical nodes.<sup>149,150</sup> Survival results are also mixed. Whereas several studies showed by multivariate analysis that adjuvant RT improved overall survival in patients with parotid and/or neck lymph node involvement,<sup>146,151,501,505</sup> and one study showed that this was also true for the subset of patients with neck lymph node involvement alone (no parotid involvement),<sup>147</sup> data from the Royal Prince Alfred Hospital showed no significant association between adjuvant RT and overall survival.<sup>494</sup>

Such variability in results across studies suggests that there may be subsets of patients who derive more clinical benefit from adjuvant RT than other patients. Based on these retrospective and observational analyses, it is difficult to determine distinguishing features for identifying patients most likely to derive clinical benefit from adjuvant RT. Adjuvant RT is therefore a recommended option for all patients following resection of regional cSCC.

Many retrospective and observational studies have attempted to identify prognostic factors and determine how to best risk stratify patients with regional cSCC. Even among studies with multivariate analyses, results vary for all of the prognostic factors frequently considered, including patient characteristics (age, current/prior immunosuppression), features of the primary tumor (size, LVI, PNI, differentiation, positive margins after excision), and features of the regional disease (LN size, extracapsular extension (ECE), number of involved nodes, involvement of parotid, neck nodes, or both).<sup>145-149,151,152,488,489,492-494,499,501,503,508</sup> For each of these there are some analyses showing that they are significantly associated with regional control or survival, and other analyses showing no significant association.

Several staging systems have been proposed for regional cSCC, as shown in Table 1. O'Brien proposed a staging system that separated parotid involvement from neck LN involvement based on multivariate analysis showing improved local control for P1 compared with P2/P3.<sup>493</sup> Multivariate analysis of 126 patients corroborated the finding that P2/P3 were associated with reduced locoregional control,<sup>145</sup> but two other

multivariate analyses found that P-stage was not significantly associated with disease-free survival.<sup>489,500</sup> Results from multivariate analyses of survival also yielded mixed results regarding the prognostic value of O'Brien P-stage.<sup>145,146,151,152,493,500</sup> O'Brien also showed by multivariate analysis that survival was significantly better for patients with N0/N1 compared with N2.<sup>493</sup> One other multivariate analysis (n = 170) supported this result,<sup>151</sup> but several other multivariate analyses did not find a significant association with survival or locoregional control.<sup>145,146,152,489,500</sup>

The AJCC 7<sup>th</sup> edition staging for regional cSCC reflects the results from multiple studies, and therefore does not separate parotid from cervical lymph node involvement. The AJCC 7<sup>th</sup> edition staging includes both 3-cm and 6-cm cutoffs for largest lymph node dimension. A subsequent analysis by Forest and colleagues in 2010 found that lymph node size was related to ECE, and that the 3-cm cutoff was significantly associated with survival as long as ECE was excluded from the model.<sup>494</sup> Their multivariate analysis did not confirm the 6-cm cutoff, so they proposed a new staging system that only includes the 3-cm cutoff. Risk stratification per the NCCN Guidelines takes into account data from multivariate analyses showing that ECE and margin status after resection are prognostic for recurrence and/or survival.<sup>146,489,493,499,500,508</sup> The recent update of the AJCC staging system also now includes extranodal extension as a criterion for determining N-stage.<sup>129</sup> It should be noted that there are other multivariate analyses that showed no significant association between outcomes and ECE or margin status.<sup>151,489,500,501</sup>

## Systemic Therapy for Regional Disease

### Systemic Therapy for Regional Disease

Regional cSCC has been shown to respond to systemic cytotoxic therapies and to EGFR inhibitors in a number of prospective (noncomparative) and retrospective studies.<sup>341,343,352,509-512</sup> However, in the absence of prospective comparative trial data it is unclear whether these systemic therapies provide additional clinical benefit when used postoperatively in combination with RT. Several retrospective studies were unable to show that the addition of chemotherapy to postoperative RT significantly improved any disease-related outcome in patients with regional disease,<sup>148,508</sup> but at least one retrospective study showed improved relapse-free survival by multivariate analysis.<sup>345</sup>

A wide variety of cytotoxic therapies have been tested in patients with regional or distant metastatic cSCC. Those most commonly used are cisplatin, carboplatin, and 5-FU, either as monotherapy or combination regimens.<sup>148,341,343-345,508-511,513,514</sup> Among EGFR inhibitors, cetuximab is most commonly used in this setting,<sup>347-349,352,508,512,515-517</sup> but there have also been prospective studies on gefitinib,<sup>351</sup> erlotinib,<sup>350</sup> panitumumab,<sup>518</sup> and lapatinib.<sup>346</sup> Results from retrospective studies and meta-analyses attempting to compare platinum-based cytotoxic therapy with cetuximab have yielded inconsistent results,<sup>348,511,519</sup> so it is not clear which of these agents is more effective at treating regional or distant metastatic cSCC. Several studies have reported on patients treated with combinations of EGFR inhibitors and cytotoxic agents,<sup>347,510,516</sup> but it is not yet clear whether the combination improves outcomes in patients with regional or distant metastatic cSCC.

### NCCN Recommendations for Treatment of Regional Disease

The preferred treatment for cSCC with lymph node involvement is excision of the primary tumor and regional lymph node dissection unless the patient is not a surgical candidate. Because surgery is the

preferred treatment approach, surgical candidacy should be assessed by a clinician with experience in performing regional lymph node dissections.

Patients treated with dissection of nodes in the trunk and extremities should consider adjuvant RT of the nodal bed, especially if multiple nodes are involved or if ECE is present. Dosage information can be found in the *Principles of Radiation Therapy for Squamous Cell Skin Cancer* section of the algorithm.

For patients with nodal metastasis to the head and neck, the extent of surgery should depend on the number, location, and size of effected nodes. Patients with a solitary positive lymph node should receive ipsilateral selective neck dissection. Comprehensive ipsilateral neck dissection is recommended for patients with a solitary positive node larger than 3 cm and those with multiple positive ipsilateral nodes. For patients with bilateral positive nodes, comprehensive bilateral neck dissection is appropriate. If parotid nodes are involved, the panel recommends superficial parotidectomy and ipsilateral neck dissection as indicated.

Truly radical neck dissection is no longer used and is not recommended. Because the definition of modified radical neck dissection varies across institutions, the NCCN Guidelines use the term "comprehensive neck dissection" to refer to all types of modified radical neck dissections, provided that they are more extensive procedures compared with selective neck dissections.

For patients with nodal metastasis to the head and neck, postoperative adjuvant treatment should depend on the pathologic findings after surgery—namely the extent resection, number of positive nodes, and presence or absence of ECE. Postoperative radiation is recommended

in all cases, although observation is a reasonable alternative for patients with only one small ( $\leq 3$  cm) node and no ECE. Patients with ECE or incompletely excised nodes are at high risk of recurrence. They should receive adjuvant RT and also consider concurrent systemic therapy depending on individual toxicity tolerance. Multidisciplinary consultation is recommended for these cases and should consider the systemic therapies used to treat head and neck squamous cell carcinomas as indicated in the NCCN Guidelines for Head and Neck Cancers.

Patients with inoperable nodal disease should be treated with radiation of the nodal bed and multidisciplinary consultation to consider concurrent systemic therapy. Systemic therapies recommended for use with radiation to treat head and neck squamous cell carcinomas should be considered.

Patients should be re-evaluated for surgical candidacy for lymph node dissection after radiation. CT with contrast may be indicated to evaluate the extent of residual disease.

### Recurrence and Metastasis

#### Systemic Therapy for Distant Metastatic Disease

Cutaneous SCC with distant metastasis, while rare, is more common than metastatic BCC. A 10-year cohort study involving 985 patients with SCC found that patients with 1 primary cSCC have a 3.7% risk of lymph node metastasis and 2.1% risk of disease-specific death.<sup>17</sup> Risk of nodal disease is even lower in patients with only one primary cSCC.<sup>107</sup> Risk of distant metastatic disease is only 0.4%.<sup>17</sup> Unfortunately, evidence regarding systemic therapy for the condition is limited. There are no prospective phase III studies available. Whereas a number of small studies have reported responses to cytotoxic therapy in patients with

local or regional cSCC (See *Systemic Therapy for Local High-Risk SCC and Systemic Therapy for Regional Disease*),<sup>334,342,343,509,511,513,520</sup> few of these studies included patients with distant metastatic cSCC.<sup>340,341,344,510</sup> Cisplatin either as a single agent or combined with 5-FU or vindesine has occasionally produced useful responses in patients with distant metastases from cSCC, but data supporting efficacy are limited.<sup>340,341,510</sup> In the only phase II study of biochemotherapy with interferon alfa, cis-retinoic acid, and cisplatin, 35 patients were assessed for response, 11 of whom had distant metastases.<sup>344</sup> One of the 11 patients experienced a complete response. This lends some credence to a cisplatin-based regimen for distant metastatic disease.

The status of evidence supporting EGFR inhibitors for treatment of distant metastatic cSCC is similar to that for cytotoxic therapy. Multiple small studies, including some phase II trials, have shown responses to EGFR inhibitors in patients with locally advanced or regional disease,<sup>338,347,351,516</sup> but only a few have reported responses in patients with distant metastases, including 2 responses reported in phase II trials.<sup>346,352,512,515,518</sup> The low toxicity profile of cetuximab holds an advantage over the toxic cisplatin regimen.

Neoadjuvant systemic therapy in preparation for subsequent surgery and/or radiation has been used for locoregional cSCC that is very large and/or deeply invasive. For locoregional disease for which surgery or RT are unlikely to be curative, both cytotoxic and EGFR inhibitor systemic therapy (monotherapy or combination) have been successfully used to reduce tumor load, which in some cases enabled complete resection or complete response after RT.<sup>334,341,343,347,351,352,511,512,516</sup> The efficacy of this approach has not been demonstrated for patients with distant metastatic cSCC.

In addition to several trials testing new approaches to treating locally advanced unresectable or metastatic cSCC with cytotoxic or targeted agents,<sup>521-524</sup> checkpoint immunotherapies are also being tested in this setting.<sup>525-530</sup> Preliminary data from these studies and case reports have shown responses to anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, REGN2810) and anti-CTLA-4 (ipilimumab) agents.<sup>526,531-537</sup> FDA recently approved nivolumab and pembrolizumab monotherapy for the treatment of patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy.<sup>538,539</sup> However, neither the phase 3 trial supporting the nivolumab approval (Checkmate 041; NCT02105636) nor the phase 1b trial supporting the pembrolizumab approval (KEYNOTE-012; NCT01848834) included any patients with *cutaneous* SCC.<sup>540-542</sup>

### **NCCN Recommendations**

For the management of local tumor recurrence or new regional disease, the algorithm directs clinicians to follow the appropriate pathways for primary treatment. Complicated high-risk tumors, regional recurrence, or the development of distant metastases should be managed by a multidisciplinary tumor board.

The NCCN panel encourages participation in a clinical trial for patients with metastatic cSCC. Unfortunately such trials are scarce. Possible agents include cisplatin monotherapy, cisplatin plus 5-FU, EGFR inhibitors such as cetuximab, or immune checkpoint inhibitors. Currently there are insufficient published data to support recommending any specific immunotherapies for treatment of cSCC. If the patient is a solid organ transplant recipient taking immunosuppressive therapy, one should consider reducing the doses of immunosuppressive agents where appropriate or minimizing the doses of calcineurin inhibitors and/or antimetabolites in favor of mTOR inhibitors.<sup>543</sup> For symptomatic

sites, palliative RT or surgery should be considered. Stereotactic body RT (SBRT) may be appropriate in select patients.

---

### **Alam M et al, 2016 [3].**

Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

This guideline addresses the management of patients with cutaneous squamous cell carcinoma

(cSCC) from the perspective of a US dermatologist.

The primary focus of the guideline is on the most commonly considered and utilized approaches for the surgical and medical treatment of cSCC, but it also includes

recommendations on appropriate biopsy techniques, staging, follow-up, and prevention of cSCC.

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie

- expert work group was convened to determine the audience and scope of the guideline, and to identify important clinical questions in the biopsy, staging, treatment, and follow-up of cSCC
- Clinical questions used to structure the evidence review:
  - What is the standard grading system for BCC and cSCC?
  - What are the standard biopsy techniques for BCC and cSCC?
  - What pathologic and clinical information is useful in the pathology report for BCC and cSCC?
  - What are the benefits harm and effectiveness/efficacy of available treatments for BCC and cSCC?
  - What are effective treatment options for the management of advanced BCC and cSCC?
  - What are the effective methods for follow-up and preventing recurrence and new primary keratinocyte cancer formation?
- Work group members completed a disclosure of interests that was updated and reviewed for potential relevant conflicts of interest periodically throughout guideline development.
- If a potential conflict was noted, the work group member recused himself or herself from discussion and drafting of recommendations pertinent to the topic area of the disclosed interest.
- This guideline has been developed in accordance with the AAD/AAD Association Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, which includes the opportunity for review and comment by the entire AAD membership and final review and approval by the AAD Board of Directors
- An additional multidisciplinary panel of invited reviewers was utilized to provide crossspecialty comments on the draft guideline. This guideline will be considered current for a period of 5 years from the date of publication, unless reaffirmed, updated, or retired at or before that time

### Recherche/Suchzeitraum:

- An evidence-based approach was used and available evidence was obtained by using a systematic search and review of published studies from PubMed from January 1960 through April 2015
- secondary search was subsequently undertaken to identify and review published studies from April 2015 to August 2016 to provide the most current information.
- limited to publications in the English language
- The available evidence was evaluated by using a unified system called the Strength of Recommendation Taxonomy (SORT), which was developed by editors of the US family medicine and primary care journals (ie, American Family Physician, Family Medicine, Journal of Family Practice, and BMJ USA).

## LoE

Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of study methodology (eg, randomized control trial [RCT ], case-control, prospective/ retrospective cohort, case series, etc), and the overall focus of the study (ie, diagnosis, treatment/ prevention/screening, or prognosis) as follows:

- I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- II. Limited-quality patient-oriented evidence.
- III. Other evidence, including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

## GoR

Clinical recommendations were developed on the basis of the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.  
Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

## **Nonsurgical Therapy**

**Table X.** Recommendations for the nonsurgical therapy of cSCC

If surgical therapy is not feasible or preferred, radiation therapy (eg, superficial radiation therapy, brachytherapy, external electron beam therapy, and other traditional radiotherapy forms) can be considered when tumors are low risk, with the understanding that the cure rate may be lower.

Cryosurgery may be considered for low-risk cSCC when more effective therapies are contraindicated or impractical.

Topical therapies (imiquimod or 5-FU) and PDT are not recommended for the treatment of cSCC on the basis of available data.

There is insufficient evidence available to make a recommendation on the use laser therapies or electronic surface brachytherapy in the treatment of cSCC.

cSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; 5-FU, 5-fluorouracil; PDT, photodynamic therapy.

**Table XI.** Level of evidence and strength of recommendations for the nonsurgical treatment of cSCC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References
Cryosurgery	B	II	54
Radiation therapy			
• Traditional radiotherapies and modern superficial radiation therapy	B	II, III	54,70-75
• Electronic surface brachytherapy	C	III	76,77
Against topical therapy alone			
• Imiquimod	C	III	54,78,79
• 5-FU	C	III	54
Against photodynamic therapy alone	B	II	54
Laser therapy	C	III	54

cSCC, Cutaneous squamous cell carcinoma; 5-FU, 5-fluorouracil.

Quellen:

50. Ross AS, Whalen FM, Elenitsas R, Xu X, Troxel AB, Schmults CD. Diameter of involved nerves predicts outcomes in cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an investigator-blinded retrospective cohort study. *Dermatol Surg.* 2009;35(12):1859-1866.
70. Ashby MA, Smith J, Ainslie J, McEwan L. Treatment of nonmelanoma skin cancer at a large Australian center. *Cancer.* 1989;63(9):1863-1871.
71. Hernandez-Machin B, Borrego L, Gil-Garcia M, Hernandez BH. Office-based radiation therapy for cutaneous carcinoma: evaluation of 710 treatments. *Int J Dermatol.* 2007;46(5): 453-459.
72. Grossi Marconi D, da Costa Resende B, Rauber E, et al. Head and neck non-melanoma skin cancer treated by superficial x-ray therapy: an analysis of 1021 cases. *PLoS One.* 2016;11(7): e0156544.
73. Finizio L, Vidali C, Calacione R, Beorchia A, Trevisan G. What is the current role of radiation therapy in the treatment of skin carcinomas? *Tumori.* 2002;88(1):48-52.
74. Schulte KW, Lippold A, Auras C, et al. Soft x-ray therapy for cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(6):993-1001.
75. Cognetta AB, Howard BM, Heaton HP, Stoddard ER, Hong HG, Green WH. Superficial x-ray in the treatment of basal and squamous cell carcinomas: a viable option in select patients. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1235-1241.
76. Bhatnagar A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year. *Brachytherapy.* 2013; 12(2):134-140.
77. Paravati AJ, Hawkins PG, Martin AN, et al. Clinical and cosmetic outcomes in patients treated with high-dose-rate electronic brachytherapy for nonmelanoma skin cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(6):e659-664.
78. Todorovic-Zivkovic D, Zalaudek I, Longo C, De Pace B, Albertini G, Argenziano G. Successful treatment of two invasive squamous cell carcinomas with topical 5% imiquimod cream in elderly patients. *Eur J Dermatol.* 2012;22(4): 579-580.
79. Dirschka T, Schmitz L, Bartha A. Clinical and histological resolution of invasive squamous cell carcinoma by topical imiquimod 3.75%: a case report. *Eur J Dermatol.* 2016;26(4):408-409.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 27.03.2018**

#	Suchfrage
1	[mh "Skin Neoplasms"/DT,RT,SU,TH]
2	[mh "Carcinoma, Squamous Cell"/DT,RT,SU,TH]
3	[mh Skin]
4	(skin or hide or derm* or epiderm* or cutaneous):ti,ab,kw
5	(neoplasm* or cancer* or tumor* or tumour* or carcinom*):ti,ab,kw
6	(squamous next cell):ti,ab,kw
7	(nonmelanoma or non-melanoma):ti,ab,kw
8	(#3 or #4) and #5 and #6
9	#1 or (#3 or #4) and #5
10	#9 and (#6 or #7)
11	#2 and (#3 or #4)
12	(#1 or (#3 or #4)) and #5 and #6
13	#8 or #10 or #11 or #12
14	#13 from Publication Year from 2013 to 2018

**SR, HTAs in Medline (PubMed) am 27.03.2018**

#	Suchfrage
1	Skin Neoplasms[mh]
2	Carcinoma, Squamous Cell[mh]
3	Skin[MeSH]
4	skin[tiab] OR hide[tiab] OR derma[tiab] OR dermis[tiab] OR epiderm*[tiab] OR cutaneous[tiab]
5	(((((tumor[tiab]) OR tumors[tiab]) OR tumour*[tiab]) OR carcinoma*[tiab]) OR neoplasm*[tiab]) OR cancer*[tiab]
6	squamous[tiab]
7	nonmelanoma[tiab] OR non-melanoma[tiab]
8	(#3 OR #4) AND #5 AND #6
9	#1 OR (#3 AND #5)
10	#9 AND (#6 OR #7)
11	#2 AND (#3 OR #4)
12	(#3 OR #4) AND #5 AND #7
13	(#1 OR (#3 OR #4)) AND #5 AND #6
14	#8 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	(#14) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR

	technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
16	((#15) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.03.2018

#	Suchfrage
1	Skin Neoplasms[mh]
2	Carcinoma, Squamous Cell[mh]
3	skin[tiab] OR hide[tiab] OR derma[tiab] OR dermis[tiab] OR epiderm*[tiab] OR cutaneous[tiab]
4	(((((tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR cancer*[tiab]
5	squamous[tiab] AND cell[tiab]
6	nonmelanoma[tiab] OR non-melanoma[tiab]
7	#1 AND #5
8	#2 AND #3
9	#1 AND #6
10	#3 AND #4 AND #5
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	(#11) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[tiab]</i> )
13	(((#12) AND ("2013/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))
14	(#13) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** Plattenepithelkarzinom der Haut; S2k [online]. AWMF-Registernummer 032-022. 12.2013. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 27.03.2018]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-022l\\_S2k\\_Plattenepithelkarzinom\\_2013-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022l_S2k_Plattenepithelkarzinom_2013-verlaengert.pdf).
2. **Guenther LC, Barber K, Searles GE, Lynde CW, Janiszewski P, Ashkenas J.** Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 1: Introduction to the Guidelines. J Cutan Med Surg 2015;19(3):205-215.
3. **Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olenecki T, Rodgers P.** Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2018;78(3):560-578.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Squamous Cell Skin Cancer [online]. Version 2.2018. Fort Washington (USA): NCCN; 2016. [Zugriff: 27.03.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/squamous.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf).
5. **Sapijaszko M, Zloty D, Bourcier M, Poulin Y, Janiszewski P, Ashkenas J.** Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 5: Management of Squamous Cell Carcinoma. J Cutan Med Surg 2015;19(3):249-259.
6. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of primary cutaneous cell carcinoma. A national clinical guideline [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2014. [Zugriff: 27.03.2018]. (SIGN publication; Band 140). URL: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign140.pdf>.
7. **Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al.** Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2015;51(14):1989-2007.