

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom,
lokal fortgeschritten oder metastasiert)

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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

Der Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. Juni 2021 hat Cemiplimab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Juli 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma, laBCC, oder metastatic basal cell carcinoma, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Cemiplimab die Wirkstoffe Vismodegib und Sonidegib zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass vom Anwendungsgebiet nur Patienten umfasst sind, für die eine Strahlentherapie, eine Operation und eine lokale Therapie nicht mehr infrage kommen.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit folgenden neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Vismodegib: Beschluss vom 4. August 2016
 - Sonidegib: Beschluss vom 2. August 2018
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Patientinnen und Patienten, die mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt werden, dürfen laut Zulassung der Hedgehog-Inhibitoren Vismodegib und Sonidegib nicht für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet sein, weswegen für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass nur Patientinnen und Patienten umfasst sind, für die weder eine Strahlentherapie, noch eine Operation und eine lokale Therapie infrage kommen.

Die Evidenz für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden, ist äußerst limitiert. Zu weiteren Behandlungsoptionen mit primär antineoplastischer Wirkung liegt keine belastbare Evidenz vor. Im Stellungnahmeverfahren zu der vorliegenden Nutzenbewertung wurde von klinischen Experten als eine weitere Behandlungsoption eine Therapie mit einem der Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab oder Pembrolizumab im Off-Label-Use genannt, allerdings lediglich basierend auf den Erkenntnissen aus Fallberichten und Fallserien.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird es daher vom G-BA als sachgerecht erachtet, eine Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen, die auch initial als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden war.

Als Best Supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-II-Studie R2810-ONC-1620 vorgelegt.

In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem (laBCC) oder metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die mit mindestens einem Hedgehog-Inhibitor (HHI) vorbehandelt wurden und unter dieser Therapie eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufwiesen. Zusätzlich musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens eine messbare Läsion mit einem Durchmesser von mindestens 10 mm

vorliegen. Für Patientinnen und Patienten mit laBCC war zudem definiert, dass diese zu Studieneinschluss einen inoperablen Tumor aufweisen mussten und für eine Strahlentherapie nicht geeignet sein durften. Es wurden lediglich Patientinnen und Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1) in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 132 Patientinnen und Patienten, davon 84 mit laBCC und 48 mit mBCC, bis zum Datenschnitt vom 17.02.2020 in die Studie eingeschlossen.

Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die Objektive Ansprechrage (ORR). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, sowie Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Es liegen zwei Datenschnitte zur Studie R2810-ONC-1620 vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.02.2020 (primäre Wirksamkeitsanalyse für das laBCC und Zwischenanalyse für Wirksamkeit (mBCC) und Sicherheit (laBCC und mBCC))
- 2. Datenschnitt vom 30.06.2020 (zusätzlich bei der EMA eingereichte Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse für laBCC und mBCC)

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des präspezifizierten 1. Datenschnitts vom 17.02.2020 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

und

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

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Studie R2810-ONC-1620 als sekundärer Endpunkt erhoben und definiert als Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 zum Endpunkt Gesamtüberleben keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird ergänzend dargestellt.

Morbidität

Objektive Ansprechrate / Klinisches Ansprechen

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) wurde in der Studie R2810-ONC-1620 als primärer Endpunkt erhoben und operationalisiert als Komposit-Ansprechen, in das das klinische und radiologische Ansprechen eingehen. Hierbei wurde unterschieden nach komplettem oder partiellem Ansprechen, sowie nach stabiler Erkrankung und Progression.

Das klinische Ansprechen wurde entsprechend der Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Beurteilung äußerlich sichtbarer Tumore mittels Digitalfotografie dokumentiert. Die Operationalisierung für das radiologische Ansprechen basiert auf den RECIST 1.1-Kriterien. Die Einschätzung des klinischen und radiologischen Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Review-Komitee.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier sowohl für Patientinnen und Patienten mit laBCC als auch mit mBCC ausschließlich Auswertungen der ORR auf Basis des Komposit-Ansprechens vorgelegt. Ergebnisse zu den einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunktes, insbesondere des klinischen Ansprechens, fehlten vollständig.

Hinsichtlich des Komposit-Ansprechens zeigte sich für 28,6% der Patientinnen und Patienten mit laBCC und für 21,4% der Patientinnen und Patienten mit mBCC ein Ansprechen.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer zwei verschiedene Auswertungen zum klinischen Ansprechen nachgereicht. Die Auswertungen, basierend auf der äußerlichen Begutachtung der sichtbaren Tumorläsionen, wurden nur für Patientinnen und Patienten mit laBCC vorgenommen. Für Patienten mit mBCC ist durch das Vorhandensein von Fernmetastasen eine alleinige Betrachtung des klinischen Ansprechens nicht zielführend, da für die Beurteilung des gesamten Tumorgeschehens hier auch die Beurteilung des radiologischen Ansprechens notwendig ist.

Der pharmazeutische Unternehmer legte zum einen Auswertungen auf Basis der in der Studie R2810-ONC-1620 präspezifizierten Operationalisierung vor. Zum anderen legte er Auswertungen basierend auf der Operationalisierung vor, die in der im Verfahren zu Vismodegib bewerteten Studie ERIVANCE herangezogen wurde. Für die vorliegende Bewertung wurde die Auswertung basierend auf der Operationalisierung aus dem Verfahren zu Vismodegib herangezogen.

Diese Auswertung gliedert sich in 3 Stufen: Stufe 1 umfasst die vollständige Elimination der Läsionen (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung um 100 %) und Elimination der Ulzerationen, Stufe 2 die deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsionen (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung mindestens 30 % und weniger als 100 %) und Elimination der Ulzerationen und Stufe 3 die deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsionen und Fortbestehen der Ulzerationen oder keine/geringe Reduktion der Läsionsgröße (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung weniger als 30 %), aber Elimination der Ulzerationen.

Zur weiteren Charakterisierung des individuellen klinischen Ansprechens wurden die Patientinnen und Patienten zwei Kategorien zugeordnet: Kategorie 1 umfasst Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens eine Zielläsion größer als 50 mm war (gemessen anhand der längsten Ausdehnung) und Kategorie 2 Patientinnen und Patienten, bei denen alle Zielläsionen höchstens 50 mm groß waren.

Bei 30% der Patientinnen und Patienten mit laBCC wurde ein klinisches Ansprechen festgestellt. Von den Patientinnen und Patienten mit größeren Läsionen (Kategorie 1) sprachen 23% an, während von den Patientinnen und Patienten mit kleineren Läsionen (Kategorie 2) 44% auf die Behandlung mit Cemiplimab ansprachen.

Bei 9 der Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Cemiplimab angesprochen haben, zeigte sich eine komplette Remission der Läsionen um 100 % und Elimination der Ulzerationen (11 %). Die weiteren 15 Patienten zeigten eine partielle Remission der Stufen 2 oder 3. Bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen in Kategorie 1 (Läsionsgröße > 50 mm) wurde die Läsionsgröße im Mittel um ca. 39 %, bei Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen in Kategorie 2 (Läsionsgröße ≤ 50 mm) im Mittel um ca. 65 % reduziert.

In der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorkläsionen und Ulzerationen, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen Komponente einhergehen können, der Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen. Die durch Vorlage der Einzelkomponenten des ORR ermöglichte Auswertung zeigte Ergebnisse in Form einer relevanten Reduktion der Tumore und Tumorulzerationen durch ein klinisches Ansprechen bei 24 von 81 Patienten mit laBCC (30 %) – darunter eine komplette Remission bei 9 Patienten (11 %) – die als patientenrelevant zu betrachten sind.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes der Therapie mit Cemiplimab wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige Studie R2810-ONC-1620 vorgelegt. Somit liegt kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care vor. Jedoch kann mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter Best Supportive Care keine Spontanremissionen auftreten bzw. durch eine Best Supportive Care keine relevanten Effekte hinsichtlich eines klinischen Ansprechens erzielt werden können. Diese Auffassung wurde in den Stellungnahmen von klinischen Experten konkret für die vorliegende Therapiesituation vorgetragen, zudem liegen aus der Literatur keine Berichte über Spontanremissionen vor. Somit kann aus den vorliegenden Ergebnissen eine Steigerung des klinischen Ansprechens durch die Behandlung mit Cemiplimab gegenüber Best Supportive Care bei Patientinnen und Patienten mit laBCC gefolgert werden.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und dem Beginn eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Die Bewertung des PFS erfolgte durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee.

Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgte mittels bildgebender Verfahren (fotografisch oder radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien).

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben lässt sich aufgrund seiner Zusammensetzung aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen, weshalb insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden kann.

Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Mortalität treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird ergänzend dargestellt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie R2810-ONC-1620 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst.

Die Ergebnisse zur Symptomatik sind nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie R2810-ONC-1620 mittels des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie dem Fragebogen SKINDEX-16 ermittelt.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Es liegen jedoch keine vergleichenden Daten für die unerwünschten Ereignisse vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse

Es liegen keine vergleichenden Daten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbrüche aufgrund von UE und UE von besonderem Interesse vor.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 zu den unerwünschten Ereignissen keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen treffen, da keine vergleichenden Daten vorliegen. Die Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden lediglich ergänzend dargestellt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen, liegen Ergebnisse der einarmigen Studie R2810-ONC-1620 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) für die Endpunktkomponente klinisches Ansprechen des Komposit-Endpunkts Objektive Ansprechrates (ORR) ein gutes klinisches Ansprechen gezeigt. Da mit hinreichender Sicherheit angenommen werden kann, dass unter

der Vergleichstherapie Best Supportive Care keine relevanten Effekte hinsichtlich eines klinischen Ansprechens erzielt werden können, wird ein klinisches Ansprechen in diesem relevanten Ausmaß in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant betrachtet und kann mit ausreichender Sicherheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Dem positiven Effekt auf das klinische Ansprechen stehen unerwünschte Ereignisse unter Cemiplimab gegenüber.

In der Gesamtbetrachtung liegt somit nur für das klinische Ansprechen ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied bzw. bewertbare Daten vor. Die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen erlauben nur Aussagen für Patientinnen und Patienten mit laBCC; für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC) liegen insgesamt keine bewertbaren Daten vor. Für die Bewertung wurde daher eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit laBCC und mBCC vorgenommen.

Im Ergebnis stellt der G-BA unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger sowie der hier vorliegenden Therapiesituation für Patientinnen und Patienten mit laBCC einen patientenrelevanten Vorteil für Cemiplimab beim Tumoransprechen fest. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care wird für Patientinnen und Patienten mit laBCC insgesamt als gering eingestuft.

Für Patientinnen und Patienten mit mBCC liegen keine zur Ableitung eines Zusatznutzens geeigneten Daten vor, sodass im Ergebnis für diese Patientinnen und Patienten festgestellt wird, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-II-Studie R2810-ONC-1620.

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der limitierten Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten und der fehlenden Kontrollgruppe kann hinsichtlich der Aussagesicherheit lediglich ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-II-Studie R2810-ONC-1620. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.

Für Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom beim Endpunkt Objektive Ansprechrate ein gutes klinisches Ansprechen gezeigt, das in diesem relevanten Ausmaß in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant betrachtet wird und mit ausreichender Sicherheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Dem positiven Effekt auf das klinische Ansprechen stehen unerwünschte Ereignisse unter Cemiplimab gegenüber.

Insgesamt lagen nur für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom bewertbare Daten vor. Für die Bewertung wurde daher eine Unterteilung der Patientenpopulation in Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom und Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom vorgenommen.

Für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom wird aufgrund des Vorteils beim klinischen Ansprechen ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom liegen keine zur Ableitung eines Zusatznutzen geeigneten Daten vor, sodass im Ergebnis für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom festgestellt wird, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und 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, jedoch wurde zusätzlich eine Aufteilung der GKV-Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit laBCC und mBCC vorgenommen. Der Berechnungsansatz des pharmazeutischen Unternehmers ist grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch bestehen wesentliche Unsicherheiten in einzelnen Berechnungsschritten, wodurch die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation unsicher ist. Die Aufteilung der Zielpopulation in Patientinnen und Patienten mit laBCC und mBCC wurde näherungsweise auf Grundlage des Anteils der inzidenten und prävalenten Patientinnen und Patienten mit mBCC an denen mit jeweils fortgeschrittenem Basalzellkarzinom vorgenommen.

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: 28. September 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cemiplimab darf nur durch in der Therapie von Erwachsenen mit Basalzellkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärztinnen und Fachärzte für Haut- und

Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

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

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2022).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie für a) und b)				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für a) und b)					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	4 549,10 €	1,77 €	256,51 €	4 290,82 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für a) und b)					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2022

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 Vergleichstherapie 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:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, 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 in ihrer aktuell gültigen Fassung 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. Bürokratiekostenermittlung

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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Juli 2021 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 28. Oktober 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Dezember 2021 statt.

Mit Schreiben vom 7. Dezember 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 21. Dezember 2021 übermittelt.

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 11. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Januar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Dezember 2021 5. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Januar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken