

Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 20. Januar 2022

Inhalt

٩.		Tragende Gründe und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
	3.	Bürokratiekostenermittlung	15
	4.	Verfahrensablauf	15
	5.	Beschluss	17
	6.	Anhang	28
	6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
В.		Bewertungsverfahren	. 35
	1.	Bewertungsgrundlagen	35
	2.	Bewertungsentscheidung	35
	2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
	2.2	Nutzenbewertung	35
С.		Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	. 36
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
	3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	43
	5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	43
	5.2	Stellungnahme der Sun Pharmaceuticals Germany GmbH	74

5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	82
5.4	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	86
5.5	Stellungnahme der DGHO	99
_	Autoria	121
D.	Anlagen	
D. 1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	

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

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 (ABI. 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:

<u>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.</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

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

<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u>

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 nichtmedikamentöse 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) <u>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.</u>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) <u>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.</u>

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 Ansprechrate (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 Wirksamkeitsund 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) <u>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.</u>

und

b) <u>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.</u>

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.

<u>Morbidität</u>

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 Tumorläsionen 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.

<u>Lebensqualität</u>

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 liegen keine vergleichenden Daten für die unerwünschten Ereignisse vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad \geq 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 Ansprechrate (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 Zusatznutzen 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	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr			
Zu bewertendes Arz	Zu bewertendes Arzneimittel						
Cemiplimab	1 x alle 21 Tage	17,4	1	17,4			
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich						
Zweckmäßige Vergleichstherapie für a) und b)							
Best Supportive Care	Patientenindividuel	Patientenindividuell unterschiedlich					

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstag e	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke	
Zu bewertendes Ar	zneimittel					
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	Patientenindiv	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	Packungs größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte		
Zu bewertendes Arzneimittel	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

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 20. Januar 2022

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

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

Cemiplimab

Beschluss vom: 20. Januar 2022 In Kraft getreten am: 20. Januar 2022

BAnz AT 22.02.2022 B2

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

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

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

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

a) <u>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.</u>

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) <u>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.</u>

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

a) <u>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.</u>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	↑	Vorteil beim klinischen Ansprechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

个个: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

 \leftrightarrow : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

b) <u>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.</u>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/	Zusammenfassung
	Verzerrungspotential	
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-97) und dem Addendum (A21-161) sofern nicht anders indiziert.

⇔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

 \varnothing : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 17. Februar 2020

Mortalität

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

Morbidität

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

Endpunkt	Cemiplimab						
	laBCC						
	N		Patientinnen und Patienter	n mit klinischem			
			Ansprechen (9	%)			
Klinisches Anspred	chen ge	samt ^b					
Anzahl der Patientinnen und Patienten	81 ^c		24 (30)				
Anzahl der Läsionen (N _L)	109 ^c		31				
Klinisches Anspred	chen na	ch Läsionsgr	öße ^b				
Kategorie 1 (> 50 r	mm)						
Anzahl der Patientinnen und Patienten	31 ^d		7 (23)				
Anzahl der Läsionen (N _L)	47 ^d		12				
Kategorie 2 (≤ 50 r	mm)						
Anzahl der Patientinnen und Patienten	39 ^e		17 (44)				
Anzahl der Läsionen (N _L)	51 ^e		19				
Art des klinisch	en Ansp	rechens	Art des klinischen	Läsionsgröße im Verlauf			
(Operation	nalisieru	ung	Ansprechens	(MW)			
	näß		(Operationalisierung gemäß				
ERIVA	ANCE)		R2810-ONC-1620)				
Charakterisierung	des klii	nischen Ansp	rechens nach Läsionsgröße ^b				
Kategorie 1 (N = 7) mm)	; N _L = 12	2; minimale	Läsionsgröße: 54,4 mm ^f ; maxi	male Läsionsgröße: 96,97			
Stufe 1:			CR: n = 1	Patientenebene ^g :			
Komplette Remissi um 100 % und Elin			PR: n = 6	Studienbeginn: 96,4 mm			
Ulzeration(en)			bei Ansprechen: 58,7 mm Reduktion: 39,1 %				
n = 1							
Stufe 2: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)			Läsionsebene:				
			Studienbeginn: 56,3 mm bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 %				
n = 5							

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

Endpunkt		Cemiplimab					
		laBCC + mBCC					
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten					
		[95 %-KI]					
		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)					
Progressionsfreies	Überl	eben (PFS) a (ergänzend dargestellt)					
	112	13,1 [8,3; 21,3]					
		55 (49,1)					
Symptomatik (EOI	RTC QL	RTC QLQ-C30)					
		Es liegen keine bewertbaren Daten vor.					
Gesundheitsbezog	ene Le	ebensqualität					
		Es liegen keine bewertbaren Daten vor.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cemiplimab				
		laBCC + mBCC			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
		[95 %-KI]			
Unerwünschte Ereignisse gesa	esamt ^a (ergänzend dargestellt)				
	132	125 (94,7)			
		[89,4; 97,8]			
Schwerwiegende unerwünsch	te Ereig	nisse (SUE)ª (ergänzend dargestellt)			
	132	42 (31,8)			
		[24,0; 40,5]			
Schwere unerwünschte Ereigr	nisse (CT	CAE-Grad 3 oder 4) ^a (ergänzend dargestellt)			
	132	59 (44,7)			
		[36,0; 53,6]			
Therapieabbrüche aufgrund v	on uner	wünschten Ereignissen ^a (ergänzend dargestellt)			
	132	17 (12,9)			
		[7,7; 19,8]			
Unerwünschte Ereignisse von	besond	erem Interesse ^a (ergänzend dargestellt)			
Immunreaktionen ≥ Grad 3	132	<i>15 (11,4)</i> [6,5; 18,0]			
Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2	132	<i>4 (3,0)</i> [0,8; 7,6]			
Allergische Reaktionen ≥ Grad 2	132	<i>1 (0,8)</i> [0,0; 4,1]			
Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI3K-Inhibitor	132	0			

^a Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers vom 16.07.2021

Verwendete Abkürzungen:

^b Daten aus dem Addendum des IQWiG vom 21.12.2021

^c Informationen für 3 Patientinnen und Patienten fehlend; klinisches Ansprechen für 20 Läsionen bei 17 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.

^d Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 3 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.

^e Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 6 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.

f bei Kategorie 1 Angabe der minimalen Läsionsgröße für Läsionen > 50 mm, einzelne Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Zielläsionen < 50 mm; die kleinste Zielläsion für Patientinnen und Patienten in Kategorie 1 war 22,24 mm groß.

g Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zielläsionen je Patientin oder je Patient)

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

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

- a) <u>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.</u>
 - ca. 80 150 Patientinnen und Patienten
- b) <u>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.</u>
 - ca. 3 5 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

- Informationsbroschüre für Patienten
- Patientenpass

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

Dieses Arzneimittel wurde unter "Besonderen Bedingungen" zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische

Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) <u>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.</u>

und

b) <u>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.</u>

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 1 von 6

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Cemiplimab

(neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert)

Vom 20. Januar 2022

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

١.

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

Cemiplimab

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

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

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best Supportive Care

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und w\u00e4hrend dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unvertr\u00e4glichkeit gegen diese aufzeigen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

 a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und w\u00e4hrend dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unvertr\u00e4glichkeit gegen diese aufzeigen.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite

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



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 2 von 6

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	1	Vorteil beim klinischen Ansprechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- \varnothing : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar
- b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑ ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- →: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

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

Datenschnitt: 1. Datenschnitt vom 17. Februar 2020

Mortalität

		laBCC + mBCC					
Endpunkt	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] N Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)						
Gesamtüberleben ^a (ergänzend	dargestellt)						
	112						
Morbidität							
		Cemiplimab					
		laBCC mBCC					
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]			
Objektive Ansprechrate (ORR)	(ergänzend da	argestellt)					
	84	24 (28,6) [19,2; 39,5]	28	6 (21,4) [8,30; 40,95]			

Cemiplimab



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 3 von 6

	Cemiplimab IaBCC				
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit klinischem Ansprechen (%)			
Klinisches Ansprechen gesamt ^b		r adonamon and r ado	anternatival production (10)		
Anzahl der Patientinnen und Patienten	81°	24 (30)			
Anzahl der Läsionen (N _L)	109°	31			
Klinisches Ansprechen nach Läsi	onsgröße ^b				
Kategorie 1 (> 50 mm)					
Anzahl der Patientinnen und Patienten	31 ^d		7 (23)		
Anzahl der Läsionen (N _L)	47 ^d		12		
Kategorie 2 (≤ 50 mm)					
Anzahl der Patientinnen und Patienten	39e		17 (44)		
Anzahl der Läsionen (N _L)	51°	19			
Art des klinischen Ansprec (Operationalisierung gemäß EF	hens RIVANCE)	Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß R2810-ONC-1620)	Läsionsgröße im Verlauf (MW)		
Charakterisierung des klinischen	Ansprechens n	ach Läsionsgröße ^b			
Kategorie 1 (N = 7; N _L = 12; minir	nale Läsionsgrö	öße: 54,4 mm ^f ; maximale Lä	isionsgröße: 96,97 mm)		
Stufe 1: Komplette Remission der Läsion(und Elimination der Ulzeration(en		CR: n = 1 PR: n = 6	Patientenebene ⁹ : Studienbeginn: 96,4 mm bei Ansprechen: 58,7 mm Reduktion: 39,1 %		
n = 1			Läsionsebene: Studienbeginn: 56,3 mm		
Stufe 2: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)			bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 %		
n = 5					
Stufe 3: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en), aber fortbestehende Ulzeration(en) oder keine/geringe Reduktion der Läsion(en) um < 30 %, aber Elimination der Ulzeration(en)					



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 4 von 6

Art des klinischen Anspre (Operationalisierung gemäß El		Art des klinischen Ansprechens (Operationalisierung gemäß R2810-ONC-1620)	Läsionsgröße im Verlauf (MW)	
Kategorie 2 (N = 17; N _L = 19; mir	nimale Läsions	größe: 8,56 mm; maximale Lä	isionsgröße: 46,39 mm)	
Stufe 1: Komplette Remission der Läsion(en) um 100 % und Elimination der Ulzeration(en)		CR: n = 8 PR: n = 9	Patientenebene ⁹ : Studienbeginn: 30,5 mm	
n = 8			bei Ansprechen: 10,7 mm Reduktion: 64,8 %	
Stufe 2: Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)			Läsionsebene: Studienbeginn: 27,3 mm bei Ansprechen: 9,6 mm	
n = 7	1 = 7		Reduktion: 64,8 %	
Stufe 3: Deutliche, unvollständigt der Läsion(en), aber fortbesteher Ulzeration(en) oder keine/geringe Reduktion der Läs	ion(en) um			
< 30 %, aber Elimination der Ulz	eration(en)	-		
n = 2				
		Cemipl	imab	
		laBCC +		
Endpunkt	N		m Ereignis in Monaten [95 %-Kl] d Patienten mit Ereignis n (%)	
Progressionsfreies Überleben (Pf	FS) ^a (ergänzend	d dargestellt)		
	112	1:	3,1 [8,3; 21,3] 55 (49,1)	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		•		
		Es liegen keine bewe	ertbaren Daten vor.	
Conumella italia zagana I ali anggu	-Paya			
Gesunanensbezogene Lebensqu	alitat			
Es liegen keine bewertbaren Dat				
Es liegen keine bewertbaren Dat		Cemipl	imab	
Es liegen keine bewertbaren Dat		Cemipl IaBCC +		
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt	en vor.	laBCC + Patientinnen und		
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt	en vor.	laBCC + Patientinnen und	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%)	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt	en vor.	laBCC + Patientinnen und dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam	N t ^a (ergänzend o	laBCC + Patientinnen und dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam	N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU	laBCC + Patientinnen und dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam	N t ^a (ergänzend o	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E)a (ergänzend dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam Schwerwiegende unerwünschte	N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU 132	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E)a (ergänzend dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8] 42 (31,8) [24,0; 40,5]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam Schwerwiegende unerwünschte	N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU 132	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E)a (ergänzend dargestellt)	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8] 42 (31,8) [24,0; 40,5]	
Gesundheitsbezogene Lebensqu Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam Schwerwiegende unerwünschte Schwere unerwünschte Ereignisse Therapieabbrüche aufgrund von	n vor. N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU 132 Ereignisse (CTCAE-Grant 132	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E) ^a (ergänzend dargestellt) ad 3 oder 4) ^a (ergänzend darg	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8] 42 (31,8) [24,0; 40,5] estellt) 59 (44,7) [36,0; 53,6]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam Schwerwiegende unerwünschte Schwere unerwünschte Ereigniss	n vor. N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU 132 Ereignisse (CTCAE-Grant 132	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E) ^a (ergänzend dargestellt) ad 3 oder 4) ^a (ergänzend darg	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8] 42 (31,8) [24,0; 40,5] estellt) 59 (44,7) [36,0; 53,6]	
Es liegen keine bewertbaren Dat Nebenwirkungen Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesam Schwerwiegende unerwünschte Schwere unerwünschte Ereigniss	n vor. N ta (ergänzend of 132 Ereignisse (SU 132 se (CTCAE-Gratia) 132 unerwünschter 132	laBCC + Patientinnen und dargestellt) E) ^a (ergänzend dargestellt) ad 3 oder 4) ^a (ergänzend darg n Ereignissen ^a (ergänzend dar	mBCC d Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI] 125 (94,7) [89,4; 97,8] 42 (31,8) [24,0; 40,5] estellt) 59 (44,7) [36,0; 53,6] rgestellt) 17 (12,9) [7,7; 19,8]	



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 5 von 6

	Cemiplimab			
	laBCC + mBCC			
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]		
Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2	132	<i>4 (3,0)</i> [0,8; 7,6]		
Allergische Reaktionen ≥ Grad 2	132	<i>1 (0,8)</i> [0,0; 4,1]		
Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI3K-Inhibitor	132	0		

- a Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers vom 16. Juli 2021
- b Daten aus dem Addendum des IQWiG vom 21. Dezember 2021
- c Informationen für 3 Patientinnen und Patienten fehlend; klinisches Ansprechen für 20 L\u00e4sionen bei 17 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.
- d Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 3 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.
- e Kategorie für 11 Patientinnen und Patienten mit je 1 Läsion nicht bestimmbar. Das klinische Ansprechen ist für 6 Läsionen bei 3 Patientinnen und Patienten nicht auswertbar.
- f Bei Kategorie 1 Angabe der minimalen Läsionsgröße für Läsionen > 50 mm, einzelne Patientinnen und Patienten mit zusätzlichen Zielläsionen < 50 mm; die kleinste Zielläsion für Patientinnen und Patienten in Kategorie 1 war 22,24 mm groß.
- g Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zielläsionen je Patientin oder je Patient)

Verwendete Abkürzungen:

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

- Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und während dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit gegen diese aufzeigen
 - ca. 80 bis 150 Patientinnen und Patienten
 - b) Erwachsene mit metastasiertem Basalzellkarzinom (mBCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden und w\u00e4hrend dieser Behandlung eine Krankheitsprogression oder eine Unvertr\u00e4glichkeit gegen diese aufzeigen
 - ca. 3 bis 5 Patientinnen und Patienten
- 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Entsprechend den 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.



Veröffentlicht am Dienstag, 22. Februar 2022 BAnz AT 22.02.2022 B2 Seite 6 von 6

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

unc

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

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

II.

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

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

Berlin, den 20. Januar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Juli 2021 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 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 21. Dezember 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschri



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten o. metastasiert)

Steckbrief

- Wirkstoff: CemiplimabHandelsname: Libtayo
- Therapeutisches Gebiet: Basalzellkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.08.2021
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.11.2021
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
- Beschlussfassung: Mitte Januar 2022
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

(!) Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-08-01-D-706)

Modul 1

(pdf 469,55 kB)

Modul 2

(pdf 658,11 kB)

Modul 3

(pdf 982,92 kB)

Modul 4

(pdf 7,18 MB)

Modul 4 Anhang

(pdf 190,97 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschri

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (pdf 1,16 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Cemiplimab (LIBTAYO®)

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten 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 für Cemiplimab:

• Best Supportive Care

Stand der Information: Juli 2020

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 01.11.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,05 MB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschri

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.11.2021
- Mündliche Anhörung: 06.12.2021 Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 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 Ärztegesellschaften 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 22.11.2021 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Cemiplimab - 2021-08-01-D-706). 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 06.12.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschri

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.08.2019 (Verfahren abgeschlossen) Verfahren vom 01.08.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Dezember 2021 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

<u>Ablauf</u>

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	19.11.2021
Sun Pharmaceuticals Germany GmbH	08.11.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.11.2021
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Prof.	
Weichenthal	22.11.2021
DGHO, Prof. Wörmann	22.11.2021

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
Sanofi-Aventis Deutschland Gm	bH					
Herr Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Prof. Dr. Nindl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sun Pharmaceuticals Germany (GmbH					
Frau Dr. Lange	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Müller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)						
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie						
Herr Prof. Dr. Weichenthal		ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Gutzmer	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	19. November 2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 1227) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Libtayo® (Cemiplimab) für das folgende Anwendungsgebiet: "LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben." (Sanofi 2021)	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.
Inhalt der Stellungnahme:	
Teil 1: 1. Vorangestellte Zusammenfassung 2. Einleitung zur Stellungnahme 3. Cemiplimab zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen 4. Fazit Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	
1. Vorangestellte Zusammenfassung:	
Im Dossier für die Nutzenbewertung von Cemiplimab 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, zeigt Cemiplimab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in dieser Stellungnahme dargestellten ergänzenden Auswertungen aus Sicht von Sanofi und entgegen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
der Einschätzung des IQWiG in dessen Bericht Nr.1227 weiterhin einen geringen Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC.	
 Diese Einstufung fußt auf den folgenden Argumenten: Cemiplimab ist die erste und aktuell einzige zugelassene Behandlungsoption für das fortgeschrittene BCC nach einer Therapie mit HHI Der Zusatznutzen, erfasst über den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR), basiert auf dem Tumoransprechen das Patienten unter Cemiplimab in der multinationalen, multizentrischen, nicht randomisierten, offenen Phase II-Studie R2810-ONC-1620 gezeigt haben. Bei der ZVT BSC handelt es sich nicht um einen kausalen Therapieansatz und für das Auftreten von Spontanremissionen unter BSC existiert keinerlei Evidenz aus klinischen Studien oder Berichten aus dem klinischen Versorgungsalltag Die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur ORR, die auf dem Komposit-Endpunkt aus klinischem Ansprechen und radiologischem Ansprechen beruhen, werden durch die mit dieser Stellungnahme ergänzend eingereichten, neuen Auswertungen des klinischen Ansprechens gestützt. Analog zum Beschluss zu Vismodegib, bei welchem eine Entscheidung für eine hinreichend ähnliche Patientenpopulation auf Basis grundsätzlich vergleichbarer Studienergebnisse und einer ebenfalls in allen Aspekten außer der Vortherapie übereinstimmenden Gesamtkonstellation getroffen wurde, wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. 	
2. Einleitung zur Stellungnahme:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Bewertung der Evidenz für Cemiplimab im neuen Anwendungsgebiet, Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, muss berücksichtigt werden, dass für das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Basalzellkarzinom als solches erst seit Einführung der HHI-Therapien Evidenz vorliegen kann. Darüber hinaus gab es in Ermanglung zugelassener Therapieoptionen für Patienten nach einer HHI Therapie weiterhin einen enormen ungedeckten medizinischen Bedarf, der nun durch Cemiplimab gedeckt werden kann.	
Erst seit der Zulassung von Vismodegib (2013) und Sonidegib (2019) im Anwendungsgebiet sind evidenzbasierte, zielgerichtete Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem BCC zugelassen. Dies wird auch durch den Umstand unterstrichen, dass der G-BA im Verfahren zu Vismodegib als ZVT BSC festgelegt hat, welches keine aktive Therapie darstellt, sondern lediglich Maßnahmen umfasst, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten (G-BA 2014a; IQWiG 2021). Beim fortgeschrittenem BCC umfasst BSC u. a. Maßnahmen zur Schmerzlinderung, die Therapie von Funktionsverlust und einschränkungen, das Wundmanagement, sowie psychologische Therapie und Betreuung. Somit handelt sich bei BSC um keinen kausalen Therapieansatz und für eine Spontanremission unter BSC existiert keine Evidenz aus klinischen Studien oder dem klinischen Versorgungsalltag (G-BA 2014c, 2018b).	
Für Patienten mit fortgeschrittenem BCC waren bisher nach Therapie mit einem HHI alle lokalen Therapiemaßnahmen und aktiven, evidenzbasierten, medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft. Die Möglichkeit eines Wechsels des Wirkmechanismus einer zugelassenen, zielgerichteten Therapie bestand bisher nicht. Es blieben daher, analog zur Situation für das fortgeschrittene BCC vor der Einführung der HHI, lediglich medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebensqualität, die im Rahmen einer BSC erbracht werden können. Die Schmerzen und Wunden wurden therapiert, mögliche Verfahren gegen den Funktionsverlust sowie psychologische Betreuung kamen zum Einsatz. Wie auch schon bei den Nutzenbewertungsverfahren von Vismodegib festgestellt, sind Spontanremissionen unter BSC nicht bekannt (G-BA 2014c, 2018b). So besteht ohne weitere kausale medikamentöse Therapiealternative für die Betroffenen unter BSC weder in der Erstlinientherapie noch in der Zweitlinientherapie Aussicht auf eine Besserung oder Heilung der Erkrankung.	
Im klinischen Versorgungsalltag hat dieser hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die fehlende Aussicht auf eine Remission unter BSC dazu geführt, dass der Einsatz von HHI auch unter nicht optimalen Bedingungen zuweilen aufrechterhalten wird. Grundsätzlich für eine wiederholte Therapie zugelassen, wurden die Wirkstoffe Sonidegib und Vismodegib in der klinischen Praxis als kausale Alternative zu BSC als Zweitlinientherapie eingesetzt (G-BA 2018a; Herms 2019). Auch der verstärkte Einsatz von off-label Therapien im klinischen Alltag, wie Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die auf Grund der sehr hohen Mutationslast des BCC geeignete Kandidaten für eine zielgerichtete Therapie des fortgeschrittenen BCC sind, unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet.	
Mit den Ergebnissen der Phase II-Studie R2810-ONC-1620, bei der es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie handelt, liegen zum ersten Mal Daten aus einer klinischen Zulassungsstudie für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC) vor, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben. Es wurden keine Studien gegenüber der ZVT BSC identifiziert. Die beste verfügbare Evidenz für Cemiplimab im AWG zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, stellt somit die offene Zulassungsstudie	

	(wird vom G-BA ausgefüllt)
2810-ONC-1620 dar und diese sollte daher bei der Ableitung des Zusatznutzens im nwendungsgebiet entsprechend berücksichtigt werden.	
Cemiplimab zeigt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auf Basis der ORR gebnisse:	
ie vom IQWiG in der Dossierbewertung richtig dargestellt, basiert der Zusatznutzen von emiplimab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder etastasiertem Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder etastatic basal cell carcinoma, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem edgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine hverträglichkeit gegen einen HHI haben, auf der Überlegenheit von Cemiplimab hinsichtlich es Erreichens eines patientenrelevanten und von dem Patienten direkt erlebbaren asprechens auf die zielgerichtete Behandlung mit Cemiplimab. Ein solches Ansprechen tritt her BSC nicht auf, da es sich bei BSC nicht um eine kausale Therapie handelt, sondern arunter lediglich medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung von amptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden werden. Beim fortgeschrittenen CC umfasst BSC u. a. Maßnahmen zur Schmerzlinderung, die Therapie von Funktionsverlust and -einschränkungen, das Wundmanagement, sowie psychologische Therapie und Betreuung. Erner existiert bis heute keine Evidenz für Spontanremissionen unter BSC, was bereits beim erfahren zu Vismodegib festgestellt wurde und insgesamt zur Anerkennung eines geringen isatznutzens in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet geführt hatte (G-BA 2014c, 2016a, 2018b). Folglich sollte das Auftreten eines Ansprechens unter Cemiplimab-Therapie auch in em vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevanter Vorteil betrachtet werden und in Anerkennung eines Zusatznutzen führen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(1) Das IQWiG sieht die Übertragbarkeit der Situation in den Anwendungsgebieten von Vismodegib und Cemiplimab als nicht hinreichend erwiesen an, da aus Sicht des IQWiG keine Argumente vorgelegt wurden, die eine Übertragbarkeit stützen.	(Wild voil o breadsperdile)
(2) Des Weiteren erachtet das IQWIG die Operationalisierung des Endpunktes ORR als ungeeignet, da das Ansprechen als Komposit-Endpunkt dargestellt wurde, bestehend aus einem radiologischen Ansprechen und einem klinischen Ansprechen, wobei das Komposit-Ansprechen auch alleinig auf einem radiologischen Ansprechen beruhen konnte. Somit gehen aus Sicht des IQWiG durch die Einbeziehung radiologischer Verfahren auch nicht patientenrelevante Messverfahren in die Operationalisierung des Endpunktes ORR ein.	
(3) Als letztes erachtete das IQWiG die Darstellung der Ergebnisse als nicht adäquat, da aus seiner Sicht nicht aggregierte Daten zum Ausmaß der Läsionen, zum Ulzerationsgrad einzelner Läsionen zu Therapiebeginn und deren Entwicklung im Therapieverlauf, sowie zur Anzahl und Lokalisation der Läsionen fehlen.	
Im Folgenden wird auf alle drei Aspekte eingegangen, indem die Rationale für das gewählte Vorgehen nochmals dargelegt wird und weiterführende Auswertungen bereitgestellt werden.	
Medizinische Argumente für die Übertragbarkeit der Situation von Vismodegib auf die Situation von Cemiplimab Bei einer Suche nach Studien zur Wirkung der ZVT BSC bei Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, konnten keine Studien identifiziert werden. Dies liegt im Wesentlichen in drei Umständen begründet:	Es wird auf die nachfolgende Kommentierung Eignung der Operationalisierung des Endpunktes ORR zur Ableitung eines Zusatznutzens verwiesen.
(1) Bisher sind seit Einführung der HHI-Therapien keine umfangreichen Daten aus Registern und Untersuchungen der Versorgungssituation (Real World Daten) verfügbar.	
(2) Patienten mit laBCC und mBCC werden in Krebsregistern nur unzureichend erfasst.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(3) Im klinischen Versorgungsalltag werden andere therapeutische Optionen eingesetzt, die nicht den Kriterien des BSC entsprechen.	
Alle drei Umstände reduzieren die Anzahl der Patienten deutlich, die potenziell für eine Untersuchung von BSC im AWG zur Verfügung stehen. Erschwerend kommt hinzu, dass sowohl laBCC als auch mBCC sehr seltene Erkrankungen sind, da die Heilungschancen des BCC durch eine kurative Operation im Allgemeinen gut sind und lokal fortgeschrittene Ausprägungen und Metastasierungen nur äußerst selten auftreten.	
Mit Vismodegib wurde 2013 der erste HHI zur Behandlung von Patienten mit symptomatischem mBCC oder laBCC, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht mehr als Therapieoption infrage kam, zugelassen. Die Nutzenbewertungsverfahren für Vismodegib mit den Vorgangsnummern 2013-08-15-D-069 und 2016-02-15-D-213 erfolgten 2013 und 2016. Somit können frühestens seit 2013 Informationen zur therapeutischen Situation von Patienten mit mBCC und laBCC nach einer vorherigen Behandlung mit einem HHI vorliegen. Eine entsprechende orientierende Literaturrecherche konnte keine geeigneten Studien identifizieren, anhand derer die Situation von Patienten nach einer HHI-Therapie unter BSC eingeschätzt werden kann. Insbesondere konnten keine Hinweise auf das Auftreten von Spontanremissionen eines laBCC oder mBCC unter BSC identifiziert werden.	
Das Fehlen von Angaben zum Auftreten von Spontanremissionen eines laBCC oder mBCC unter BSC wurde bereits im Verfahren zu Vismodegib ausführlich erörtert, denn dies traf in gleicher oder ähnlicher Weise auch auf die Situation von Patienten mit fortgeschrittenem BCC vor der Einführung der HHI zu.	
Die Einschätzung, dass es zu keinen Spontanremissionen eines laBCC oder mBCC unter BSC kommt, wird von führenden Fachexperten in der Behandlung des fortgeschrittenen BCC geteilt. Die Seltenheit des laBCC und mBCC und das Fehlen von Hinweisen auf Spontanremissionen bei laBCC und mBCC wurden ausführlich in den beiden mündlichen Anhörungen zu Vismodegib dargelegt und diskutiert (G-BA 2014b, 2016b).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das vorstehend aufgeführte Verfahren zu Vismodegib bezieht sich zwar nicht auf laBCC und mBCC nach einer HHI Vorbehandlung, allerdings ist die Übertragbarkeit der Aussage auf die vorliegende und im Krankheitsverlauf weiter fortgeschrittene Patientenpopulation, die sich hinsichtlich der therapeutischen Optionen, im Wesentlichen nur durch die Vortherapie mit einem oder mehreren HHI unterscheidet, gegeben (G-BA 2016a).	
Eignung der Operationalisierung des Endpunktes ORR zur Ableitung eines Zusatznutzens Wie bereits im vorherigen Absatz dargestellt, gibt es keine Evidenz für Spontanremissionen eines laBCC oder mBCC unter BSC. Da es sich bei BSC nicht um eine kausale Therapie handelt, sondern darunter lediglich medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität verstanden werden, ist es auch medizinisch plausibel, dass es zu keinem Tumoransprechen bei fortgeschrittenen Karzinomen kommen kann. Dies gilt sowohl für radiologisches als auch für klinisches Ansprechen. Beide Komponenten gehen entsprechend in die jeweilige Operationalisierung des Komposit-Ansprechens ein, welches Basis für die Ableitung des Zusatznutzen im Rahmen des vorgelegten Dossiers ist. Bei der Beurteilung des Ansprechens im Rahmen des Komposit-Ansprechens, wie es im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurde, wurden folgende Kriterien angewendet. Die Operationalisierung für das radiologische Ansprechen basiert auf den anerkannten RECIST 1.1-Kriterien. Die Operationalisierung für das klinische Ansprechen basiert auf der Beurteilung des Rückgangs der Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen unter Behandlung anhand zweidimensionaler Messverfahren und Klassifizierung nach entsprechenden Kriterien der WHO. Um ein klinisches Ansprechen gemäß der WHO Kriterien nachzuweisen, ist eine bestätigende Wiederholungsmessung nach frühestens vier Wochen notwendig. Außerdem dürfen zum Nachweis einer PR weder neue Läsionen auftreten noch bestehende Läsionen sich verschlechtern.	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

Allgemeine Anmerkung

Bei der Beurteilung des klinischen Ansprechens als eigenständigem Endpunkt wurden im Rahmen dieser Stellungnahme folgende Kriterien verwendet.

Bei Patienten mit einem laBCC mussten sich für ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) alle Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen vollständig zurückbilden. Diese Rückbildung musste über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nachweisbar sein. Ferner wurde jeder Befund durch eine histologische Tumorbiopsie bestätigt. Für ein partielles Ansprechen (partial response, PR) war ein Rückgang der Größe der Zielläsionen um mindestens 50 % (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) notwendig. Dieser Rückgang musste über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen nachweisbar sein.

Gemäß dem Komposit-Ansprechen, bei dem auch alleinig auf Basis des radiologischen Ansprechens ein Gesamt-Ansprechen festgestellt werden konnte, wenn klinische Daten nicht vorlagen oder nicht erhoben werden konnten, ergeben sich folgende Ansprechraten, die in der Tabelle 1 noch einmal übersichtlich dargestellt werden. Das Komposit-Ansprechen ist der für die Studie R2810-ONC-1620 präspezifizierte Endpunkt, in welchen alle patientenrelevanten Informationen aus klinischer Beurteilung und radiologischer Beurteilung eingehen. Aus diesem Grund erachtet Sanofi weiterhin die Betrachtung des Komposit-Ansprechens als die validere Herangehensweise zur Ableitung des patientenrelevanten Zusatznutzens für Cemiplimab im Anwendungsgebiet.

Tabelle 1: Ergebnisse für das Komposit-Ansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit fortgeschrittenem BCC (N=112)	Patienten mit fortgeschrittenem laBCC (N=84)
ORR (CR+PR) ^a		
n (%) [95 %-KI] ^b	30 (26,8) [18,86; 35,98]	24 (28,6) [19,2; 39,5]

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Allgemeine Anmerkung		
CR-Rate n (%) [95 %-KI] ^b	5 (4,5) [1,47; 10,11]	5 (6,0) [2,0; 13,3]
PR-Rate n (%)[95 %-KI] ^b	25 (22,3) [15,00; 31,16] ^c	19 (22,6) [14,2; 33,0] ^c
DCR (CR+PR+SDd+Non-CR/Non-PDe) n (%) [95 %-KI]b	86 (76,8) [67,86; 84,24]	67 (79,8) [69,6; 87,7]

- a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen.
- b: Exaktes Clopper-Pearson-KI.
- c: KI eigene Berechnung.

Allgamaina Anmarkung

- d: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation.
- e: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung.

BCC: Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma); CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; laBCC: local fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease)

Datenschnitt 17.02.2020

Die folgenden, zusätzlichen Auswertungen konzentrieren sich auf das klinische Ansprechen, welches über die äußerliche Begutachtung der sichtbaren Tumorläsionen eines Patienten mit laBCC ermittelt wird. Für Patienten mit einem 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.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Allgemeine	Anmerkung

Betrachtet man bei Patienten mit einem laBCC (n=84) lediglich die klinische Beurteilung des Ansprechens, so konnte für 24 Patienten (28,6 %) ein klinisches Ansprechen, das entweder als CR (cCR) oder PR (cPR) beurteilt wurde, festgestellt werden.

Tabelle 2: Patienten mit klinischem Ansprechen

	Patienten mit laBCC	
	(N=84)	
cCR	9 (10,7%)	
cPR	15 (17,9%)	
cSD	35 (41,7%)	
cPD	5 (6,0%)	
NE	20 (23,8%)	

cCR: klinisches komplettes Ansprechen (*clinical complete response*); cPD: klinische progressive Erkrankung (*clinical progressiv disease*); cPR: klinisches teilweises Ansprechen (*clinical partial response*); cSD: klinische stabile Erkrankung (*clinical stable disease*); NE: Nicht bewertbar (*not evaluable*)

Datenschnitt 17.02.2020

Quelle: (Regeneron 2021b)

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Allgemeine Anmerkung

Anhand der klinischen Beurteilung wurde bei 9 Patienten (10,7 %) mit einem laBCC eine cCR und bei 15 Patienten (17,9 %) mit einem laBCC eine cPR festgestellt. Von diesen 24 Patienten zeigten 17 (70,8 %) auch ein Ansprechen (CR/PR) im Komposit-Ansprechen. Wie man dem zugehörigen Waterfall Plot entnehmen kann, ist für alle 24 Patienten auch eine erhebliche Reduktion der Größe der Tumorläsionen um mindestens 50 % nachweisbar (Abbildung 1).

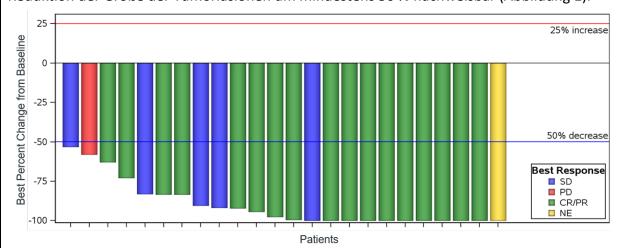


Abbildung 1: Waterfall Plot von 24 laBCC Patienten mit klinischem Ansprechen (inklusive der Einordnung gemäß Komposit-Ansprechen; Datenschnitt 17.02.2020)

Bei 6 der 24 Patienten mit einem klinischen Ansprechen, lag gemäß der Komposit-Kriterien kein Ansprechen vor. Für einen Patienten lagen zur Beurteilung des Komposit-Ansprechens keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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 Tumorläsionen 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

Allgemeine Anmerkung

Um die Beurteilung und die Dauer des klinischen Ansprechens der Patienten auch über den gesamten Studienverlauf hinweg besser einschätzen zu können, werden die Ergebnisse als Swimmer Plot dargestellt (Abbildung 2).

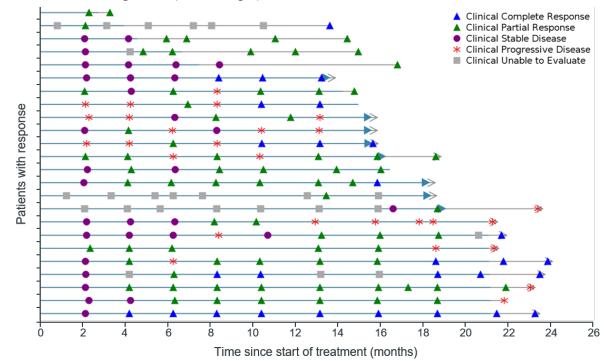


Abbildung 2: Swimmer Plot für alle 24 laBCC Patienten mit einem klinischen Ansprechen (Datenschnitt 17.02.2020)

Farbiger Pfeil: Patient ist noch in Behandlung; grauer Pfeil: Patient ist noch in der Studie.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
ersten zwei Zyklen (18 Wocher	cklich, dass bei 11 Patienten das Ansprechen innerhalb der n) eintritt und es mehrere Patienten gab, bei denen das nger anhaltend nachweisbar war.	
mit einem klinischen Ansprech	rd im Folgenden anhand der Kaplan-Meier Analyse der Patienter en dargestellt (Tabelle 3). Ansprechens für Patienten, für die ein klinisches Ansprechen	
festgestellt wurde		
	Patienten mit klinischem Ansprechen	
n (cCR; cPR)	24	
Median ^a ; 95% KI	15,0 [4,8; 18,9]	
Min; Max	0,03; 19,12	
Zensierte Patienten	11	
Beobachtete Dauer des Ansprecher	s in Monaten n (%)	
≥ 4 Monate	17 (70,8)	
≥ 6 Monate	12 (50,0)	
≥ 8 Monate	11 (45,5)	
≥ 12 Monate	6 (25,0)	
≥ 16 Monate	4 (16,7)	
≥ 16 Monate ≥ 20 Monate	4 (16,7) 0	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a: Der Median basiert auf der Kaplan-Meier Schätzung	(marron o an adagerant)
Datenschnitt 17.02.2020	
Quelle: (Regeneron 2021b)	
Nach Kaplan-Meier Schätzung beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 15 Monate. 11 der 24 Patienten mit einem klinischen Ansprechen waren dabei zur Zeit des zugrunde liegenden Datenschnittes immer noch unter Behandlung.	
Bei der Hälfte der Patienten mit klinischem Ansprechen betrug die beobachtete Dauer des Ansprechens mindestens 6 Monate und bei einem Viertel mindestens ein Jahr.	
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der Patienten, bei denen eine klinische Beurteilung möglich war, die Aussagen zum Komposit-Ansprechen stützen und bestätigen. Insgesamt zeigen bei der alleinigen Auswertung des klinischen Ansprechens 28,6 % der Patienten mit laBCC eine cCR oder cPR auf die Behandlung mit Cemiplimab. Dies stützt die 28,6 % Patienten mit laBCC für die ein Komposit-Ansprechen im Rahmen der Studie R2810-ONC-1620 festgestellt und im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurde. Allein durch das im Rahmen der Stellungnahme eingereichte klinische Ansprechen von insgesamt 28,6 %, welches sich in 10,7 % der Patienten mit einer CR und 17,9 % der Patienten mit einer PR unterteilt, wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Cemiplimab in dieser bereits vorbehandelten Patientenpopulation eindrücklich demonstriert. Dieses patientenrelevante klinische Ansprechen erstreckt sich für viele Patienten über mehrere, aufeinanderfolgende Zyklen. Nach Kaplan-Meier Schätzung beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 15 Monate.	
Damit ist das klinische Ansprechen durchaus vergleichbar mit dem Ansprechen, das vom IQWiG im Addendum zu Vismodegib bei Patienten mit laBCC festgestellt wurde (IQWiG 2016). Unter Vismodegib wurde in einer Patientenpopulation, die noch keine Therapie mit einem HHI	

Stellanghermer. Sanon Aventis Deatsenand Gillari	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erhalten hatte, ein klinisches Ansprechen bei 35 % der Patienten festgestellt. Die mediane Dauer bis zum Fortschreiten der Erkrankung betrug dort lediglich 7,6 Monate.	(market e zavadeje zava)
Nachreichung von Auswertungen zur Veränderung der Tumorläsionen.	
Bei der Dossierbewertung bemängelt das IQWIG, dass Angaben zum Ausmaß der Läsionen zu Therapiebeginn, zum Ulzerationsgrad einzelner Läsionen und zur Entwicklung im Therapieverlauf nicht präsentiert worden seien, obwohl durch die Nachreichung im Falle von Vismodegib, ersichtlich sei, dass diese Unterlagen vorgelegt werden müssten.	Es wird auf die vorangegangene Kommentierung zur <u>Eignung der</u> <u>Operationalisierung des Endpunktes ORR zur</u> <u>Ableitung eines Zusatznutzens</u> verwiesen.
Im Dossier wird das Ansprechen der Patienten über die tabellarisch für jeden Zyklus dargestellte Änderung der Tiefe des Tumoransprechens gegenüber Baseline abgebildet. Für alle Patienten, bei denen eine entsprechende Beurteilung möglich war, wurden Waterfall Plots, in denen die Reduktion der Ausdehnung der Läsionen für jeden Patienten individuell dargestellt wird, und Spider Plots, aus denen die Veränderung der Ausdehnung der Läsionen im Zeitverlauf für jeden Patienten individuell ersichtlich ist, vollinhaltlich zur Beurteilung zur Verfügung gestellt. Aus diesen Analysen geht eindeutig hervor, dass es eine beträchtliche Zahl von Patienten gibt, die von einer Behandlung mit Cemiplimab profitieren.	
In diesem Kontext verweist Sanofi auch noch einmal auf seine Position, dass eine Lieferung von patientenindividuellen Daten, wie sie vom IQWiG vorgeschlagen wird, der Sorgfaltspflicht von Sanofi gegenüber den Patienten im Rahmen geltender datenschutzrechtlicher Bestimmungen widersprechen würde. Wie bereits im Dossier ausgeführt, können daher keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung gestellt werden.	
Dies vorausschickend und um den Kritikpunkt des IQWiG dennoch aufzugreifen, reicht Sanofi im Folgenden weitere Analysen im Rahmen dieser Stellungnahme nach. Dabei wurden die Kriterien, die das IQWiG bei der Beurteilung der Zielläsionen im Verfahren zu Vismodegib verwendet hat, herangezogen (IQWiG 2016).	

Allgemeine Anmerkun	g			Ergebnis nach Prüfung	
J					
	Patienten, für die auswe erung des individuellen k tegorien zugeordnet:		0 ,	(wird vom G-BA ausgefüllt)	
_	itienten, bei denen mind and der längsten Ausde	_	rößer als 50 mm war		
Kategorie 2: Pa	tienten, bei denen alle Z	Zielläsionen höchstens 5	0 mm groß waren		
laBCC (76,2 %) anhand jedoch für die Bewertk Bestimmung des Ansp der Informationen zun zeigt die Verteilung de	n klinischen Ansprechen er Patienten der Studie R nit laBCC in der Studie R2	Bewertung. Die fehlen eine Konsequenzen, da er CR zugeordnet werde konservativ gehandhak 2810-ONC-1620 auf die	den Patienten haben diese Patienten bei der en, und somit das Fehlen ot wird. Die Tabelle 4 beiden Kategorien.		
	Patienten mit laBCC	Patienten ohne klinisches Ansprechen	Patienten mit klinischem Ansprechen		
R2810-ONC-1620	N	n (%)	n (%)		
	NL	NL	NL		
alle Kategorien					
Anzahl Patienten	81 ^a	40 (49,38)	24 (29,63)		
Anzahl Läsionen	109ª	58	31		
Kategorie 1					
Anzahl Patienten	31 ^b	21 (67,74)	7 (22,58)		

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anzahl Läsionen	47 ^b	32	12	(martem e Breadsperding)
Kategorie 2				
Anzahl Patienten	39 ^c	19 (48,72)	17 (43,59)	
Anzahl Läsionen	51°	26	19	
Die Tabelle umfasst Patienten r	mit laBCC anhand unab	hängiger zentraler Bewertung	5 .	
a: Informationen für 3 Patiente auswertbar b: Kategorie für 11 Patienten m bei 3 Patienten nicht auswertba	nit je einer Läsion nicht	·		
c: Kategorie für 11 Patienten m bei 3 Patienten nicht auswertb	it je einer Läsion nicht	bestimmbar. Das klinische An	sprechen ist für 6 Läsionen	
laBCC: lokal fortgeschrittenes B Ausprägung; N∟: Anzahl der Läs		nzahl der Patienten; n: Anzahl	der Patienten mit	
_	riterien 3 Stufen zu ge Elimination der L		sichtbaren	-
Stufe 2: deutliche, aber unvollständige Reduktion der Läsion(en) (Rückgang der sichtbaren Läsionsausdehnung mindestens 30 % und weniger als 100 %) und Elimination der Ulzeration(en)				
Fortbestehen der U	Jlzeration(en) oder	ollständige Reduktion de keine / geringe Reduktio ehnung weniger als 30 %	on der Läsionsgröße	

Allgemeine Anmerkur	ng			Ergebnis nach Prüfung
				(wird vom G-BA ausgefüllt)
PR durch den unabhä Ansprechens sowie zu	ngigen zentralen Revie Ir Läsionsgröße zu Stud	w (ICR), zu den Stuf dienbeginn und zum	ngaben zur Zuordnung CR bzw. en des individuellen klinischen Zeitpunkt des Ansprechens. modegib angewendet wurden,	
	nit laBCC in der Studie ns nach Läsionsgröße (Charakterisierung des	
R2810-ONC-1620	Art des klinischen Ansprechens	Einstufung gemäß ICR	Läsionsgröße im Verlauf (MW)	
Kategorie 1 (N = 7; N _L = 2	L2; minimale Läsionsgröße	: 54,4 mm²; maximale L	äsionsgröße: 96,97 mm)	
	Stufe 1: n=1	CR: n=1	Patientenebene ^b :	
	Stufe 2: n=5	PR: n=6	Studienbeginn: 96,4 mm	
	Stufe 3: n=1	7 IX. II = 3	bei Ansprechen: 58,7 mm	
			Reduktion: 39,1 %	
			Läsionsebene:	
			Läsionsebene: Studienbeginn: 56,3 mm	
			Studienbeginn: 56,3 mm	
Kategorie 2 (N = 17; N _L =	19; minimale Läsionsgröß	e: 8,56 mm; maximale l	Studienbeginn: 56,3 mm bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 %	
Kategorie 2 (N = 17; N _L =	19; minimale Läsionsgröß Stufe 1: n=8	e: 8,56 mm; maximale I CR: n=8	Studienbeginn: 56,3 mm bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 %	

Allgemeine Anmerkur	ng			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stufe 3: n=2		bei Ansprechen: 10,7 mm	
			Reduktion:64,8 %	
			Läsionsebene:	
			Studienbeginn: 27,3 mm	
			bei Ansprechen: 9,6 mm	
			Reduktion: 64,8 %	
	zusätzlichen Zielläsionen erten Läsionsgrößen (Sumi			
	nen; ICR: unabhängiges zen mit Ausprägung; N∟: Anzahl		telwert; N: Anzahl der Patienten; elles Ansprechen	
PR durch das ICR, zu c Läsionsgröße zu Studi Kriterien für ein klinis Tabelle 6: Patienten n	len Stufen des individu enbeginn und zum Zei ches Ansprechen aus c	iellen klinischen Ans tpunkt des Ansprech der Studie R2810-ON R2810-ONC-1620 –	nens. Dabei wurden die IC-1620 angewendet. Charakterisierung des	zw.
R2810-ONC-1620	Art des klinischen Ansprechens	Einstufung gemäß ICR	Läsionsgröße im Verlauf (MW)	
Kategorie 1 (N = 7; N_L = 2	12; minimale Läsionsgröße	: 54,4 mm ^a ; maximale L	äsionsgröße: 96,97 mm)	
	C1	CR: n=1	5 · · · · h	
	Stufe 1: n=1	CN. II-1	Patientenebene ^b :	

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stufe 3: n=0 Kategorie 2 (N = 17; N _L = 19; minimale Läsionsgröße: 8,56 m Stufe 1: n=8 Stufe 2: n=9	n m; maxima CR: n=8 PR: n=9	bei Ansprechen: 58,7 mm Reduktion: 39,1 % Läsionsebene: Studienbeginn: 56,3 mm bei Ansprechen: 34,3 mm Reduktion: 39,1 % Ile Läsionsgröße: 46,39 mm) Patientenebene ^b : Studienbeginn: 30,5 mm bei Ansprechen: 10,7 mm Reduktion:64,8 %	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
a: einzelne Patienten mit zusätzlichen Zielläsionen < 50 mm; b: Mittelwert der summierten Läsionsgrößen (Summe der Zi CR: komplettes Ansprechen; ICR: unabhängiges zentrales Re n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; NL: Anzahl der Läsio Im Dossier wurden bereits die Änderung der Tiefe of tabellarisch für jeden Zyklus, die Waterfall Plots und	elläsionen je view; MW: N onen; PR: pa des Tumora	Mittelwert; N: Anzahl der Patienten; rtielles Ansprechen ansprechens gegenüber Baseline	

Stellungnehmer: Sanoti-Aventis Deutschland GmbH	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachreichung der Angaben zu den Veränderungen der Ausdehnungen der Zielläsionen im Therapieverlauf bestätigt die im Dossier getroffenen Aussagen zum Ansprechen von Patienten mit fortgeschrittenem BCC, die mit Cemiplimab behandelt wurden.	
4. Fazit:	
Es wurden keine Studien gegenüber der ZVT BSC identifiziert. Die beste verfügbare Evidenz für Cemiplimab im AWG zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC und mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, stellt somit die offene Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 dar. Bewertungsrelevante Evidenz für die ZVT BSC ist nicht verfügbar. Da es in der Literatur keine Hinweise auf Spontanremissionen unter BSC im AWG gibt, muss für die Beurteilung der Wirksamkeit von Cemiplimab anhand des primären Endpunkts ORR davon ausgegangen werden, dass jedes Ansprechen in diesem besonderen Fall als patientenrelevanter Vorteil angesehen werden kann. ORR wurde vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevant im AWG fortgeschrittenes Basalzellkarzinom angesehen. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens werden durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Studie ERIVANCE für Vismodegib gestützt. Dabei ist zu beachten, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation befinden. Ferner stellt Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG dar noch wurde Vismodegib im gleichen AWG untersucht.	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
Auch die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen bestätigen die im Dossier dargelegten Ergebnisse. Die Auswertungen zum klinischen Ansprechen als alleiniger Bewertungsmaßstab für die Beurteilung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung mit Cemiplimab zeigen, dass 28,6 % der Patienten ein klinisches Ansprechen zeigen. Dies stützt den Anteil von 26,8 % Patienten mit laBCC und mBCC für die ein Komposit-Ansprechen im	Daten vorliegen. In der Endpunktkategorie Morbidität wurde für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC) für die Endpunktkomponente klinisches

Allgemeine Anmerkung

Rahmen der Studie R2810-ONC-1620 festgestellt und im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen wurde. Die beiden nachgereichten Auswertungen zur Beurteilung der Läsionen, bei welcher die Kategorisierung gemäß den Kriterien, wie sie das IQWiG im Falle von Vismodegib im Addendum zur Nutzenbewertung präsentiert hat, angewendet wurden und wie sie in der Studie R2810-ONC-1620 angewendet wurden, sind im Einklang mit den Ergebnissen zur Tiefe des Tumoransprechens, die im Dossier bereits ausführlich dargestellt wurden.

Zusammengefasst ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI gezeigt haben, ein patientenrelevanter Vorteil für Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der ZVT BSC.

Unter Berücksichtigung des Mangels an therapeutischen Alternativen und der unzureichenden Evidenzlage für die ZVT BSC wird auf Basis des anhand des primären Endpunkts ORR dargelegten Ansprechens auf die Behandlung mit Cemiplimab, welches in früheren Verfahren als grundsätzlich patientenrelevant im AWG betrachtet wurde, ein Anhaltpunkt für einen geringen Zusatznutzen beansprucht. Die patientenindividuellen Auswirkungen im Fall eines Therapieansprechens werden auch durch die mit dem Dossier vorgelegte Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht.

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Ansprechen des Komposit-Endpunkts
Objektive Ansprechrate (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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Zusatznutzen geeigneten Daten vor, sodass im Ergebnis für diese Patientinnen und Patienten festgestellt wird, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme m Falls Literaturster Volltext beigefüg	llen zitiert werd	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
Korrektur des Dossiers	Anmerkung: Keine.			Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.				
	Nachträglich mus Tabelle 4-7: Ergel weiteren Untersu (SAF)	bnisse der Subg						
		Patienten mit BCC (N=132) n/N (%)						
	Subgruppe	UE gesamt	Schwere UE ^b	[95 %-KI] ^a SUE	UE, die zum Therapieab- bruch führten	Immunreaktionen ≥ Grad 3°		
	Geschlecht							
	Männlich	83/89 (93,3) [85,9; 97,5]	38/89 (42,7) [32,3; 53,6]	29/89 (32,6) [23,0; 43,3]	11/89 (12,4) [6,3; 21,0]	8/89 (9,0) [4,0; 16,9]		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Falls Literaturstelle Volltext beigefügt	en zitiert werde	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	Weiblich	42/43 (97,7) [87,7; 99,9]	21/43 (48,8) [33,3; 64,5]	13/43 (30,2) [17,2; 46,1]	6/43 (14,0) [5,3; 27,9]	7/43 (16,3) [6,8; 30,7]	
	Altersgruppe (Jahre)						
	< 65	50/55 (90,9) [80,0; 97,0]	17/55 (30,9) [19,1; 44,8]	13/55 (23,6) [13,2; 37,0]	4/55 (7,3) [2,0; 17,6]	2/55 (3,6) [0,4; 12,5]	
	≥ 65	75/77 (97,4) [90,9; 99,7]	42/77 (54,5) [42,8; 65,9]	29/77 (37,7) [26,9; 49,4]	13/77 (16,9) [9,3; 27,1]	13/77 (16,9) [9,3; 27,1]	
	Abstammungd						
	Weiß	91/98 (92,9) [85,8; 97,1]	40/98 (40,8) [31,0; 51,2]	31/98 (31,6) [22,6; 41,8]	10/98 (10,2) [5,0; 18,0]	9/98 (9,2) [4,3; 16,7]	
	Nicht berichtet / fehlend	34/34 (100,0) [89,7; 100,0]	19/34 (55,9) [37,9; 72,8]	11/34 (32,4) [17,4; 50,5]	7/34 (20,6) [8,7; 37,9]	6/34 (17,6) [6,8; 34,5]	
	Geografische Region ^e						
	Nordamerika	38/41 (92,7) [80,1; 98,5]	13/41 (31,7) [18,1; 48,1]	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	
	Europa	87/91 (95,6) [89,1; 98,8]	46/91 (50,5) [39,9; 61,2]	34/91 (37,4) [27,4; 48,1]	14/91 (15,4) [8,7; 24,5]	11/91 (12,1) [6,2; 20,6]	
	Anzahl vorheriger systemischer Therapien						
	1	75/79 (94,9) [87,5; 98,6]					

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Falls Literaturstelle Volltext beigefügt	en zitiert werde	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	>1	50/53 (94,3) [84,3; 98,8]	29/53 (54,7) [40,4; 68,4]	19/53 (35,8) [23,1; 50,2]	10/53 (18,9) [9,4; 32,0]	8/53 (15,1) [6,7; 27,6]	
	Abbruchgrund der H	HI-Therapie					
	PD / mangelndes Ansprechen	100/107 (93,5) [87,0; 97,3]	45/107 (42,1) [32,6; 52,0]	33/107 (30,8) [22,3; 40,5]	12/107 (11,2) [5,9; 18,8]	12/107 (11,2) [5,9; 18,8]	
	Unverträglichkeit	25/25 (100,0) [86,3; 100,0]	14/25 (56,0) [34,9; 75,6]	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	5/25 (20,0) [6,8; 40,7]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]	
	Histologischer Subty	pf					
	Infiltrativ	10/11 (90,9) [58,7; 99,8]	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	3/11 (27,3) [6,0; 61,0]	3/11 (27,3) [6,0; 61,0]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	
	Nodulär	25/26 (96,2) [80,4; 99,9]	9/26 (34,6) [17,2; 55,7]	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]	1/26 (3,8) [0,1; 19,6]	1/26 (3,8) [0,1; 19,6]	
	Andere	79/82 (96,3) [89,7; 99,2]	40/82 (48,8) [37,6; 60,1]	28/82 (34,1) [24,0; 45,4]	12/82 (14,6) [7,8; 24,2]	11/82 (13,4) [6,9; 22,7]	
	ECOG-PS						
	0	77/82 (93,9) [86,3; 98,0]	31/82 (37,8) [27,3; 49,2]	23/82 (28,0) [18,7; 39,1]	6/82 (7,3) [2,7; 15,2]	6/82 (7,3) [2,7; 15,2]	
	1	48/50 (96,0) [86,3; 99,5]	28/50 (56,0) [41,3; 70,0]	19/50 (38,0) [24,7; 52,8]	11/50 (22,0) [11,5; 36,0]	9/50 (18,0) [8,6; 31,4]	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	a: Exaktes Clopper-Pearson-KI b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad ≥ 3 c: Die übrigen UE von besonderem Interesse, "Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2", "Allergische Reaktionen ≥ Grad 2" und "Immunreaktionen jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem PI 3K-Inhibitor" wurden bei vier, einem bzw. keinem Patienten beobachtet. Subgruppenanalysen entfallen somit für diese UE von besonderem Interesse. d: Das a priori geplante Subgruppenmerkmal "Nicht-weiß" wurde in "Nicht berichtet / fehlend" geändert, da keine entsprechenden Informationen verfügbar waren. e: Für das weitere a priori geplante Subgruppenmerkmal "Rest der Welt" wurden keine Patienten berichtet. f: Zentrale pathologische Bewertung. Für 13 Patienten im SAF unbekannt/fehlend. BCC: Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PI 3-K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Keine.	

Referenzliste

- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib: Vom 6. Februar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1922/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_BAnz.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Vismodegib: am 13. Januar 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-75/2014-01-13_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014c. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V VismodegibVom 6. Februar 2014: Stand: 9. Juli 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2884/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_ZD.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vismodegib: Vom 4. August 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Vismodegib: am 20. Juni 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-219/2016-06-20_Wortprotokoll_end_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Sonidegib: am 25. Juni 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-348/2018_06_25_Wortprotokoll_Sonidegib_D-338.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Sonidegib: Vom 2. August 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5165/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_TrG.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 8. Herms F., Lambert J., Grob J.-J. et al. 2019. *Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients*. Journal of Clinical Oncology 37 (34), S. 3275–3282.
- 9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016. *Vismodegib* (*Basalzellkarzinom*) *Addendum zum Auftrag A16-09*: *IQWiG-Berichte Nr. 410, Stand*: 15.07.2016. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a16-40_vismodegib_addendum-zum-auftrag-a16-09.pdf, abgerufen am: 19.11.2021.
- 10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2021. *Glossar: Best Supportive Care*. Verfügbar unter: https://www.gesundheitsinformation.de/glossar/best-supportive-care.html, abgerufen am: 19.11.2021.
- 11. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021a. *Zusatzanalysen (Safety Korrektur) zur Studie R2810-ONC-1620 Gesamtpopulation (Datenschnitt 17. Februar 2020)*. Data on file.
- 12. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021b. *Zusatzanalysen ORR zur Studie R2810-ONC-1620 Gesamtpopulation (Datenschnitt 17. Februar 2020)*. Data on file.

13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. <i>Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Oktober 2021</i> . Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 19.11.2021.		

5.2 Stellungnahme der Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Datum	8. November 2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab/Libtayo®
Stellungnahme von	Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.11.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo®) mit dem neuen Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.
Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (Vermarktung von Odomzo (Sonidegib) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen BCC) nimmt Sun Pharmaceuticals Germany GmbH gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zur Nutzenbewertung Stellung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

	2	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Anmerkung:	Objektive Ansprechrate / Klinisches Ansprechen
	Zum Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) schreibt das IQWiG auf Seite 4-5 seiner Nutzenbewertung von 28.10.2021:	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
	"Der pU bezieht sich hierbei auf den Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Vismodegib, wonach der Endpunkt ORR in der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms	radiologische Ansprechen eingehen. Hierbei wurde unterschieden nach komplettem oder partiellem Ansprechen, sowie nach stabiler Erkrankung und Progression.
	aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorläsionen und Ulzerationen als patientenrelevant erachtet wurde, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen. Die vom pU vorgelegten Analysen zur ORR sind jedoch nicht geeignet, die ORR als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden" Wir bitten um Auskunft darüber, wie der Endpunkt ORR bei der Behandlung des fortgeschrittenen BCC aus Sicht des G-BA operationalisiert werden sollte.	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.
	Aus Sicht von Sun Pharma ist der Endpunkt ORR (bei Messung mittels WHO-Kriterien, RECIST oder mRECIST) in der Indikation des	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	fortgeschrittenen BCC als patientenrelevant anzusehen und somit für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	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,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zene	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild voil of BA adagerding)
		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

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

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021). IQWiG-Berichte Nr. 1227 – Cemiplimab (Basalzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1. Vom 28.10.2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4984/2021-08-01 Nutzenbewertung-IQWiG Cemiplimab D-706.pdf

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.11.2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. November 2021 eine Nutzenbewertung zu Cemiplimab (Libtayo) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.	
Cemiplimab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best Supportive Care fest.	
Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte einarmige Studie wird als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltpunkt für einen geringen Zusatznutzen ausgehend von Vorteilen bei objektiver Ansprechrate sowie des Mangels an therapeutischen Alternativen und der unzureichenden Evidenzlage für die Vergleichstherapie.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Cemiplimab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
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 nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie

Datum	<< 22.November 2021 >>	
Stellungnahme zu	<< Cemiplimab – fortgeschrittenes Basalzellkarzinom >>	
	- 2021-08-01-D-706 -	
Stellungnahme von	<< Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie >>	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellunghenmer: ADO	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Basalzellkarzinom (BCC) der Haut ist der häufigste bösartige Tumor des Menschen. Dabei handelt es sich um eine zumeist sich langsam lokal ausbreitende Neubildung vermutlich des Haarbalgepithels der Haut. Das BCC ist einer typischerweise lokal destruierende und im fortgeschrittenen Zustand die tieferen Schichten infiltrierende Erkrankung, die aber nur selten metastasiert.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.
Vor diesem Hintergrund kann von einer extrem häufigen, aber im Regelfall lokal begrenzten Tumorerkrankung gesprochen werden. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung eines BCC ist die Belastung der Haut mit natürlicher UV-Strahlung. Die Manifestation des Tumors auf lichtgeschädigter Haut erfolgt oftmals erst im Verlauf von Jahrzenten der chronischen Lichtschädigung, so dass das BCC ein typischer Tumor des höheren Alters ist. Die zunehmende Häufigkeit des lichtbedingten Hautkrebses seit der Nachkriegszeit sowie die demographische Entwicklung in der deutschen Gesellschaft mit allgemein zunehmender Lebenserwartung führen gleichermaßen zu einer fulminanten Inzidenzsteigerung dieser Tumoren.	
Die veröffentlichten Daten zur Häufigkeit des BCC, auch durch bevölkerungsbezogene Krebsregister lassen oftmals außer acht, dass etwa ein Drittel der Patienten im Laufe der Zeit Zweit-, bzw. Mehrfachtumoren entwickeln, so dass die tatsächliche Häufigkeit des BCC noch deutlich höher zu veranschlagen ist.	
Therapeutisch ist das BCC in den meisten Fällen erfolgreich durch lokale Maßnahmen zu behandeln. Hierbei steht die chirurgische Behandlung im Vordergrund. Sie stellt eine einfache, gleichermaßen sichere wie erfolgreiche Methode dar, ein Fortschreiten und Rezidiv der Erkrankung zu verhindern. Neben der klassischen Herangehensweise einer chirurgischen Entfernung mit Sicherheitsabstand hat sich heute an Lokalisationen im Gesicht oder anderen anatomisch problematischen Lokalisationen die mikrographisch kontrollierte Chirurgie als Standard etabliert. ^{1, 2}	
Alternativen zur chirurgischen Entfernung stellen vor allem die Strahlentherapie, aber auch andere destruierende Verfahren zur Elimination der Tumorzellen dar. Zu letzteren gehören die Kryotherapie (Vereisung) sowie ablative Verfahren, wie die Elektrokauterisation oder ablative Laserverfahren. Allen diesen Therapieverfahren ist gemein, dass sie keine sichere Aussage über die komplette Entfernung des	

Stelluligherinier. ADO	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Tumors erlauben, wie sie mit den histologisch bzw. histographisch kontrollierten chirurgischen Vorgehensweisen möglich ist. ^{1, 2}	
Eine weitere Gruppe von äußerlichen Behandlungsmethoden steht zur Verfügung, deren Mechanismus nicht primär destruierend ist, sondern die eine gewisse Spezifität in der antineoplastischen Wirkung besitzen. Hierzu zählen die lokale Immuntherapie mit Imiquimod, die topische Chemotherapie mit 5-Fluoro-Uracil sowie die photodynamische Therapie. Bei diesen Therapieverfahren stehen im wesentlichen superfizielle BCC im Fokus, die aufgrund ihrer Anzahl oder ihrer Lokalisation nicht bevorzugt für eine operative Entfernung geeignet erscheinen. Die eingeschränkte Operabilität ist in vielen Fällen eine relative Kontraindikation aufgrund bestehender Risiken, zu erwartender Komplikationen bzw. einem erwartbar schlechten kosmetischen und/oder funktionellem Ergebnis der Therapie.	
Hinsichtlich ihrer Rezidivfreiheit bleiben die genannten Verfahren hinter den Ergebnissen der histographisch kontrollierten Chirurgie zurück, beispielsweise trat in einer randomisierten Studie an knapp 200 Patienten mit kleinen oberflächlichen BCC gegenüber mit PDT innerhalb eines Jahres in 9,3 % ein Lokalrezidiv auf (gegenüber 0% mit OP). Der Vorteil einer PDT oder anderer nicht-destruktiver Verfahren ergibt sich vor allem im Hinblick auf den kosmetischen und/oder funktionellen Therapieerfolg. Das kosmetische Ergebnis wurde in der genannten Studie mit PDT in 93% als "exzellent" oder "gut" beurteilt (gegenüber 51% nach OP). Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch mit topischer Immuntherapie bei problematisch lokalisierten BCC erzielen. ^{1, 2}	
Das lokal fortgeschrittene und das metastasierte Basalzellkarzinom	
Gegenüber den unkomplizierten Formen des BCC stellt das lokal fortgeschrittene BCC ("locally advanced" - laBCC) eine klinisch weitaus seltenere Situationen dar, in denen die obengenannten Therapiemaßnahmen häufig unzureichend sind.	
Die nichtoperativen topischen Verfahren sind sämtlich <u>nicht</u> für große ausgedehnte Tumoren einsetzbar, was sich in der jeweiligen Zulassung und den entsprechenden Leitlinien auch deutlich niederschlägt. ² Die	

Stellungheimer. ADO	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Gruppe von lokal fortgeschrittenen Tumoren ("locally advanced" - laBCC) ist bislang ausschließlich durch ausgedehnte plastische Chirurgie sowie Strahlentherapie angehbar. Beide Verfahren stoßen bei sehr ausgedehnten Tumoren jedoch nicht selten an ihre Grenzen was den kurativen Erfolg sowie das funktionelle und kosmetische Ergebnis angeht.	
Historisch wurden besonders ausgeprägte Fälle von laBCC mit den eigenständigen Diagnosetermini Ulcus rodens und Ulcus terebrans belegt. Art und Ausprägung dieser Erkrankungsformen haben mit den eingangs beschriebenen Erscheinungsformen des typischen BCC kaum mehr etwas gemein. Sie stellen große, tiefere Strukturen wie Weichteile und Knochen infiltrierende und destruierende Geschwüre dar, die teilweise bereits primär weder durch Operation noch durch Strahlentherapie erfolgreich zu behandeln sind. Im Falle eines primär operativen oder strahlentherapeutischen Vorgehens ist die Rezidivrate hoch, so dass es oftmals im Verlauf der Erkrankung zu schwer beherrschbaren Situationen kommt. ^{3, 4}	
Die Häufigkeit dieser Sonderformen ist nicht genau bekannt, dürfte aber unter 1% der gesamten BCC-Fälle liegen. Es ist wegen der Besonderheiten dieser Population (Alter, Komorbiditäten u.a.) und der sehr individuell zu gestaltenden Behandlung plausibel, dass randomisierte Therapiestudien mit standardisierten Kontrollarmen weder vorliegen noch zu erwarten sind. Es soll an dieser Stelle noch einmal betont werden, dass das laBCC im Grunde eine eigenständige Erkrankung (im Sinne des historischen "Ulcus rodens") darstellt, deren Behandlung und Prognose wenig mit dem üblichen BCC gemein hat und damit auch und gerade im Hinblick auf die Therapieoptionen und deren Nutzen nicht mit dem gewöhnlichen BCC verglichen werden kann. ²⁻⁵	
Das lokal fortgeschrittene BCC entspricht damit einer schweren seltenen Erkrankungssituation mit unzureichenden konventionellen Therapiemöglichkeiten.	
Noch seltener als das laBCC ist das lymphatisch oder hämatogen metastasierende BCC (mBCC) welches eine Rarität darstellt, die selbst in großen Zentren nur vereinzelt vorkommt. Einen Standard zur Behandlung solcher Fälle gab es bis vor wenigen Jahren nicht.	
Mit der Zulassung von Vismodegib stand erstmals ein spezifischer Inhibitor zur Verfügung, der geeignet ist, der konstitutiven Aktivierung des Sonic-Hedgehog-Signalweges wie er bei syndromalen BCC (Gorlin-Golz-Syndrom), aber auch bei der großen Mehrheit der sporadischen BCC vorliegt, entgegenzuwirken und	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dadurch eine Tumorremission herbeizuführen. Mit Sonidegib steht seit mehreren Jahren ein zweiter Vertreter dieser Substanzklasse für das laBCC zur Verfügung. Im Grundsatz entsprechen sich Wirkweise, Wirkung und auch das Spektrum unerwünschter Wirkungen beider Medikamente.	
Wie eingangs beschrieben, stellt das BCC einen nur selten metastasierenden Tumor dar. Das gilt auch für Patienten mit inoperabel ausgedehnten laBCC, die zwar eine gewisse krankheitsspezifische Mortalität haben, insgesamt aber einen eher chronischen Verlauf aufweisen. Obwohl unter einer Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren in einem gewissen Anteil komplette Remissionen erzielt werden können, sind auch diese nicht immer dauerhaft und ein größerer Anteil von Patienten erzielt eine partielle Remission. Ziel der Therapie ist somit in vielen Fällen eine stabile Remission bzw. eine dauerhafte Krankheitskontrolle zu erzielen, was die langfristig Verträglichkeit der Behandlung zu einem wichtigen Endpunkt macht.	
In der klinischen Praxis sind es aber vor allem die drei erstgenannten Nebenwirkungen, die unter der Therapie für Patienten belastend sind und die nicht selten zu einer Therapieunterbrechung oder einem Therapieabbruch führen. Daneben kommen weitere Nebenwirkungen vor, unter denen vor allem gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsverlust und Fatigue von Bedeutung sind.	
Obwohl keine dieser Nebenwirkungen per se lebensbedrohlich ist und auch in der Regel kein bleibender körperlicher Schaden entsteht, ist aus klinischer Sicht die Relevanz für die Patienten durchaus nachvollziehbar. Die Muskelkrämpfe treten intermittierend spontan auf und sind schlecht symptomatisch zu behandeln. Die führt zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität und wird von Patienten als häufigstes einschränkendes Problem unter der Behandlung genannt.	
Ein ähnliches Problem stellen die Geschmacksstörungen dar, die sich einerseits als Geschmacksverlust oder auch als Geschmacksverfälschung bzw. Beigeschmack beim Verzehr verschiedener Nahrungsmittel darstellen. Dies wird von Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen, von vielen aber ebenfalls als starke Einschränkung der Lebensqualität beurteilt. Auch hier haben sich bislang keine durchschlagend effektiven Prophylaxe- bzw. Therapiemaßnahmen etabliert. Die kumulative Inzidenz bei Langzeitbehandlung liegt bei nahezu 70%.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da es bislang keine weitere Therapie mit nachgewiesen signifikantem Nutzen für Patienten mit laBCC oder mBCC nach Abbruch einer Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren gab, stellt die Zulassung von Cemiplimab einen klinisch wichtigen Fortschritt für die betroffenen Patienten dar.	
In die Studie R2810-ONC-1620 wurden 84 Patienten mit vorherigem Progress unter HHI-Therapie (71%) bzw. fehlender Response (8%) und/oder Unverträglichkeit der HHI-Therapie (38%) eingeschlossen. Insgesamt konnte bei 31% der Patienten ein Ansprechen erzielt werden, bei weiteren 49% eine Stabilisierung der Erkrankung. ⁶ Da es sich bei laBCC von der Natur der Erkrankung her in der Regel um einen nur langsam fortschreitenden Krankheitsprozeß handelt, ist die dauerhafte Krankheitskontrolle von hoher Bedeutung. In der Studie wurde "durable" Response als Krankheitskontrolle von mindestens 6 Monaten definiert. Insgesamt erreichten 50 Patienten (60%) eine solche dauerhafte Krankheitskontrolle.	
Die Verträglichkeit der Therapie mit Cemiplimab war insgesamt gut und vergleichbar zu Ergebnissen anderer Studien mit Cemiplimab bzw. anderer PD1-Antikörper wie Pembrolizumab oder Nivolumab. Dies ist bemerkenswert, da es sich bei den Patienten mit laBCC bzw. mBCC mit einem mittleren Alter von 70 Jahren um ein deutlich älteres Patientenkollektiv verglichen mit anderen Tumorentitäten handelte.	
Zusammenfassend stellt die Zulassung einer Immuncheckpoint-Blockade mit dem PD1-Antikörper Cemiplimab einen erheblichen Fortschritt in der Behandlung fortgeschrittener BCC-Fälle nach Versagen oder Unverträglichkeit einer HHI-Therapie dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.11-12	Anmerkung: In seiner Nutzenbewertung stellt das IQWiG die Verwendung eines Komposit-Endpunktes aus klinischem bzw. durch standardisierte Photographie dokumentiertem Ansprechen kombiniert mit ggf. durch Schichtbildgebung zu dokumentierendem Ansprechen infrage und schließt, dass die vorgelegten Angaben nicht geeignet seien, "die ORR als patientenrelevanten Endpunkt abzubilden." Die Sicht des IQWiG erscheint in der Diskreditierung des Endpunktes einseitig, da für das in Frage kommende Kollektiv so gut wie immer die lokoregionäre Krankheitssituation, also die Infiltration von Haut, Unterhaut und tieferen Strukturen im Vordergrund steht und meistens für die Patienten von entscheidender Bedeutung ist. Vorgeschlagene Änderung: Die ADO empfiehlt den Endpunkt Ansprechen als patientenrelevant anzuerkennen	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.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelle	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(what term of Britadasgerality)
		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,

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

Stellaring in the control of the con		
Seite Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(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 Tumorläsionen 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
S. 13	Anmerkung: Der PU gibt zur Begründung eines Zusatznutzens aus dem Vergleich zu "Best Supportive Care" (BSC) an, dass es keine Spontanremissionen unter BSC gibt und damit das beobachtete Ansprechen ein relevantes Ausmaß hat. Das IQWiG hält dem entgegen, dass der PU keine Argumente vorlege, dies zu stützen. Vorgeschlagene Änderung:	Es wird auf die vorangegangene Kommentierung zum Komposit- Endpunkt Objektive Ansprechrate verwiesen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist grundsätzlich schwer zu belegen, dass es etwas wie Spontanremissionen nicht gibt, und es werden in der Literatur immer wider einmal solche Fälle berichtet. Grundsätzlich ist dies bei den meisten soliden Tumoren aber eine Rarität und spielt für das fortgeschrittenen BCC sicher keine Rolle.	
	Die ADO empfiehlt daher die beobachtete Remissionen des fortgeschrittenen BCC unter Cemiplimab als Vorteil gegenüber BSC anzuerkennen.	

Literaturverzeichnis

- 1. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, Ricci F, Pallotta S, Candi E, Abeni D and Dellambra E. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2020;8.
- 2. Lang BM, Balermpas P, Bauer A, Blum A, Brolsch GF, Dirschka T, Follmann M, Frank J, Frerich B, Fritz K, Hauschild A, Heindl LM, Howaldt HP, Ihrler S, Kakkassery V, Klumpp B, Krause-Bergmann A, Loser C, Meissner M, Sachse MM, Schlaak M, Schon MP, Tischendorf L, Tronnier M, Vordermark D, Welzel J, Weichenthal M, Wiegand S, Kaufmann R and Grabbe S. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma Part 2: Treatment, Prevention and Follow-up. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:214-230.
- 3. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC and Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23:389-402.
- 4. Wollina U and Tchernev G. Advanced basal cell carcinoma. *Wien Med Wochenschr.* 2013;163:347-53.
- 5. Sekulic A and Von Hoff D. Hedgehog Pathway Inhibition. Cell. 2016;164:831.
- 6. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, Lewis KD, Basset-Seguin N, Chang ALS, Dalle S, Orland AF, Licitra L, Robert C, Ulrich C, Hauschild A, Migden MR, Dummer R, Li S, Yoo SY, Mohan K, Coates E, Jankovic V, Fiaschi N, Okoye E, Bassukas ID, Loquai C, De Giorgi V, Eroglu Z, Gutzmer R, Ulrich J, Puig S, Seebach F, Thurston G, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Bowler T and Fury MG. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:848-857.

5.5 Stellungnahme der DGHO

Datum	22. November 2021
Stellungnahme zu	Cemiplimab (Libtayo®)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerku	ng	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
1. Zusammenfassung Die frühe Nutzenbewertung von Cemiplimab (Libtayo®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel für die systemische Therapie von Patient*innen mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Cemiplimab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen 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. Der G-BA hat das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1. Vorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG zur Festlegung des Zusatznutzens sind in Tabelle 1 zusammengefasst.						Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Subgruppe	ZVT	pl	J	IQI	ViG	
		Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis- sicherheit	
Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert, nach Therapie mit einem	Best Supportive Care	gering	Anhaltspunkt	nicht belegt	-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere Anmerkungen sind:	
 Standard der Therapie bei Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom der Haut nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor ist Best Supportive Care. 	
Basis der frühen Nutzenbewertung von Cemiplimab ist eine einarmige Studie mit Einschluss von zwei Gruppen von Patient*innen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers:	
 ○ lokal fortgeschritten n = 84 (ausgewertet im Dossier) 	
o metastasiert n = 28 (ausgewertet im Dossier)	
 Unter Cemiplimab erreichten 26,8% der Patient*innen eine Remission, die progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 13,1 Monaten, die Überlebensrate nach 2 Jahren bei 78%. 	
Im intraindividuellen Vergleich der Lebensqualität zeigten sich Verbesserungen vor allem in der sozialen Funktion und bei der Schmerzsymptomatik.	
Die Nebenwirkungen waren substanzklassenspezifisch für Immuncheckpoint-Inhibitoren.	
 In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Cemiplimab den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). 	
Cemiplimab ist eine wertvolle Option für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	
Basalzellkarzinom nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor. Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich. Die Zahl der pro Jahr in	
Deutschland für die Cemiplimab-Therapie geeigneten Patient*innen ist klein und liegt im Bereich von seltenen	
Erkrankungen.	
2. Einleitung	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Weitere Anmerkungen siehe auch unter den spezifischen Aspekten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Basalzellkarzinom (andere Bezeichnung: Basaliom) ist der weltweit häufigste maligne Tumor des Menschen in Deutschland. Zusammen mit dem Plattenepithelkarzinom (andere Bezeichnung: Spinaliom) bildet er die Gruppe der sogenannten "nicht-melanotischen" oder "weißen" Hautkrebsformen. Das Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland ermittelten für das Jahr 2016 eine Zahl von etwa 170.000 Neuerkrankungen [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71-72 Jahren. Beim Basalzellkarzinom handelt es sich um eine lokal destruierende epitheliale Neoplasie mit basaloider Differenzierung, die aus Stammzellen im Bereich der Haarfollikel und interfollikulärer Epidermis entsteht [2]. Klinisch stellen sich hautfarbene oder rote bis rot-bräunliche Knötchen, Plaques (etwa bei sBZK) oder Ulzera dar – je nach Voranschreiten der Läsion und Lokalisation. Das klassische nBZK fällt durch eine Randbetonung der Läsionen in Form eines glänzenden perlschnurartigen Saums auf, der von Teleangiektasien durchzogen wird und zentral ulzerieren kann [3].	
Das klinische Erscheinungsbild ist variabel, folgende Erscheinungsformen werden beobachtet: Noduläres BZK, superfizielles BZK, sklerodermiformes BZK, pigmentiertes BZK, ulzeriertes BZK (Ulcus rodens), destruierendes BZK (Ulcus terebrans, historischer Begriff). Die ulzero-nodulären Formen machen 60-80% der Tumoren aus [4].	
3. Therapie - Stand des Wissens Unter "lokal fortgeschrittenen" Basalzellkarzinomen (IfBCC) versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen. Hierbei handelt es sich um Tumore, bei denen nach klinischer Diagnosestellung, erfolgter Primäroperation zur Diagnosesicherung oder ggf. erfolgloser Nachresektion und nach Einholung organ- bzw. fachspezifischer, insbesondere chirurgischer Expertise (interdisziplinäres Tumorboard) eine Komplettresektion (RO) nicht sicher erzielt werden kann, z.B. weil vital oder funktionell wichtige Strukturen betroffen sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Eine Metastasierung ist selten bei BZK und tritt in 0,0028 % bis 0,55 % der Fälle auf [5]. Wenn es zu einer Metastasierung kommt, ist diese jedoch mit einer hohen Mortalität verbunden mit 87 Monaten mittlerer	

Allgemeine A	nmerkung						Ergebnis nach Prüfung
							(wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei isolierter lympho						
Mit Vismodegik von Patienten i eine Strahlenth zwei nicht-rand verschiedenen progressionsfre	o und Sonidegib sind z nit lokal fortgeschritte erapie nicht in Frage omisierte Studien [7- Dosierungen (200 vs 8 ie Überleben bei 12-2 r belastenden, oft en	wei Inhibitoren de enem Basalzellkar kommen. Basis vo 9], bei Sonidegib e 300 mg) [10, 11]. [22 Monaten. Wese					
-	o Jahr in Deutschland nen der frühen Nutzer	· ·					
dies, dass alle l	eits eine systemische ⁻ okalen Therapiemaßn oitor ausgeschöpft wo						
Inhibitoren. Ce	ein PD-1-Antikörper u miplimab ist ebenfalls en Lungenkarzinom.						
Ergebnisse der Zulassungsstudie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.							
Tabelle 2: Cemiplimab beim metastasierten und beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom Studie Patienten Neue N¹ RR² PFܳ ÜL⁴							

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Therapie		(%)	(Monate)		
R2810-ONC- 1620 [12]	lokal fortgeschritten	Cemiplimab	84	31	19	80 ⁶	
R2810-ONC- 1620, Dossier	lokal fortgeschritten oder metastasiert	Cemiplimab	112	26,8	13,1	78,2 ⁶	
¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – verstorbene Patienten, in %; ⁵ Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ Überlebensrate nach 2 Jahren;							
Auf der Basis dieser Daten wurde Cemiplimab von der FDA im Februar 2021 und für die EU im Juni 2021 für das Basalzellkarzinom zugelassen.							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Zweckmäßige Vergleichstherapie Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.	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,

Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	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, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
4. 2. Studien	
Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1620 BOLT, eine internationale, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Patient*innen aufgenommen: - lokal fortgeschritten	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.
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden. 4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist R2810-ONC-1620 BOLT, eine internationale, multizentrische randomisierte Studie. In dieser Studie wurden zwei Gruppen von Patient*innen aufgenommen: - lokal fortgeschritten n = 84

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten zum lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom wurden in einem Peer-Review-Journals publiziert [12].	
	4. 3. Endpunkte	
	4. 3. 1. Mortalität Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die krebsspezifische Mortalität bei Patienten mit Basalzellkarzinom niedrig. Patienten sind vor allem durch die belastenden Folgen der Erkrankung beeinträchtigt. Da sich diese Basalzellkarzinome oft im Kopfbereich manifestieren, ist die soziale Stigmatisierung hoch. Die Überlebensrate nach 2 Jahren lag zwischen 75 und 80%.	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.
	4. 3. 2. Morbidität	
	4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit liegt in der Zulassungsstudie mit Auswertung von 112 Patient*innen bei 13,1 Monaten, die Rate nach 24 Monaten bei 32%. Bei ausschließlicher	Progressionsfreies Überleben Das Progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als Zeitspanne zwischen
	Auswertung der Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom lag die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei 19 Monaten.	Behandlungsbeginn und dem Beginn eines Rezidivs oder einer Krankheitsprogression (fotografisch oder radiologisch) oder dem Zeitpunkt des Todes

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

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		vorgleichenden Daten verliegen. Der Endeunlit
		vergleichenden Daten vorliegen. Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird ergänzend dargestellt.
		Objektive Ansprechrate / Klinisches Ansprechen
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Remissionsrate (ORR) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie las bei 62,1%. Die vom behandelnden Arzt (Investigator) erhobenen Remissionsraten lagen höher als die Ansprechraten im Central Review. Die Remissionsraten unter Sonidegib entsprechen denen unter Vismodegib.	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

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

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zelic	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Wild voil of BA adasgerding)
		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

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

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen eingesetzt. Dabei zeigten sich im intraindividuellen Vergleich Verbesserungen bei der sozialen Funktion und beim Symptom Schmerz.	Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht bewertbar, da keine vergleichenden Daten vorliegen.
	4. 3. 3. Nebenwirkungen Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 traten bei 44,7% auf. Am häufigsten war Fatigue. Häufigste, immunvermittelte Nebenwirkung war Hypothyreose.	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.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist relativ kurz. Er wurde ohne Beteiligung von Patient*innen erstellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	5. Klinische Bewertung des Nutzens Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patient*innen- orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medicial Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Cemiplimab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [12, 13]. ESMO-MCBS v1.1 Cemiplimab: 3	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
	6. Ausmaß des Zusatznutzens Immuncheckpoint-Inhibitoren sind wirksam bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich und beim Merkelzellkarzinom. Jetzt wurde mit Cemiplimab der Immuncheckpoint-Inhibitor beim lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinom zugelassen. Nach Vorbehandlung mit einem der Hedgehog-Inhibitoren Sonidegib oder Vismodegib gibt es keine etablierte Standardtherapie. Entsprechend ist eine Remissionsrate von etwa 30% ein Gewinn für die betroffenen, unter der Symptomatik oft stark leidenden Patient*innen. Das Nebenwirkungsspektrum ist substanzklassen-spezifisch und entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Cemiplimab.	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.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Leider liegen keine Daten randomisierter Vergleiche vor. Cemiplimab ist eine wertvolle Option für Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom nach Vortherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor. Eine belastbare Bestimmung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens randomisierter Studien nicht möglich.	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 Ansprechrate (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.

г	_		
	Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(
			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.
			keine zur Ableitung eines Zusatznutzen geeigneten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
		Daten vor, sodass im Ergebnis für diese Patientinnen und Patienten festgestellt wird, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: 12. Ausgabe. http://www.gekid.de
- 2. Peterson SC, Eberl M, Vagnozzi AN et al. Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches. Cell Stem Cell 16:400-412, 2015.
- Kossard S, Epstein EH, Cerio J et al. Basal cell carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A: Skin Tumours: Pathology and Genetics. World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press 13-20, 2006.
- AWMF S2k Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2018.
 https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2018-09-01.pdf
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med 353: 2262-2269, 2005.
- 6. McCusker M, Basset-Sequin N, Dummer R et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J Cancer 50: 774-783, 2014.
- 7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 366:2171-2179, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
- 8. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ et al.: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol 16:729-736, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1
- 9. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al.: Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:404-412, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
- Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 16:716-728, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2
- 11. Lear JT, Migden MR, Lewis KD et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:372-381, 2018. DOI: 10.1111/jdv.14542
- 12. Stratigos A, Sekulic A, Peris K, et al.: Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 22:848-857, 2021. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00126-1
- 13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv249
- 14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: 10.1093/annonc/mdx310

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Cemiplimab (D-706)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 6. Dezember 2021 von 11:00 Uhr bis 11:33 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmende der Firma Ssanofi - Aventis Deutschland GmbH:

Herr Hahn

Herr Dr. Kienitz

Herr Prof. Dr. Nindl

Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmende der Firma Sun Pharmaceuticals Germany GmbH:

Frau Dr. Lange

Herr Dr. Müller

Angemeldete Teilnehmende der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. C. (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige wieder herzlich willkommen, für die anderen erstmals herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA: Anhörungstag Montag, nunmehr zum zweiten Mal Cemiplimab, jetzt im neuen Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Basalzellkarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist auch wieder eine Dossierbewertung des IQWiG, erneut vom 28. Oktober 2021. Stellung genommen haben Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, außerdem Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Der guten Ordnung halber, weil wir Wortprotokoll führen, komme ich auch hier wieder zur Überprüfung der Anwesenheit. Ich vermute, der pharmazeutische Unternehmer Sanofi ist wieder per call-in zugeschaltet, weil es eben nicht funktioniert hat. Für ihn sind Frau Zietze, Herr Hahn, Herr Professor Dr. Nindl und Herr Dr. Kienitz zugeschaltet. Für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ist Herr Professor Dr. Weichenthal zugeschaltet. Herr Professor Dr. Gutzmer ist noch nicht zugeschaltet. Weiter sind für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Frau Dr. Lange und Herr Dr. Müller von Sun sowie Herr Dr. Rasch vom vfa zugeschaltet.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG hier zu adressieren, und dann gehen wir wie eben wieder in die Frageund-Antwort-Runde. Frau Zietze, machen Sie das wieder? – Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Im Rahmen der jetzigen Anhörung möchten wir noch offene Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Basalzellkarzinom nach einer vorangegangenen Hedgehog-Signalweg-Inhibitor-Therapie klären.

Zu Beginn möchte ich Ihnen noch einmal kurz das Team für Sanofi vorstellen: Herr Dr. Kienitz hat das Dossier verantwortet, Herr Hahn kommt aus dem Bereich Biostatistik, Herr Professor Dr. Nindl verantwortet den Bereich Medizin, und ich bin Henny Zietze und leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Ich möchte nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Cemiplimab und dem positiven Effekt auf die betroffenen Patienten überzeugt sind, und werde dabei Folgendes aufzeigen: Erstens den dringenden therapeutischen Bedarf für diese vergleichsweise kleine Zielpopulation, zweitens die Ergebnisse zu Cemiplimab bei Patienten, die mit Hedgehog-Inhibitoren, kurz HHI, vorbehandelt sind, und drittens die Vergleichbarkeit der Situation hinsichtlich der im Dossier und in der Stellungnahme präsentierten Daten für die Studie EM-POWER-BCC zu dem Verfahren der HHI.

Erstens. Obgleich das Basalzellkarzinom, kurz BCC, insbesondere im frühen Stadium gut behandelbar ist und auf kurative Therapieoptionen, nämlich chirurgische Resektion oder Strahlentherapie, gut anspricht, ist das fortgeschrittene BCC eine aggressive onkologische Erkrankung mit einer sehr ungünstigen Prognose. HHI sind dabei rasch zum Standard in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen BCC geworden.

Jedoch zeigen die HHI nicht bei allen Patienten ein gutes Ansprechen bzw. eine gute Verträglichkeit. Für diese Patienten gab es bisher keine zugelassenen Therapieoptionen. Dieser dringende Therapiebedarf kann durch Cemiplimab nun erstmals gedeckt werden. Die Behandlung mit Cemiplimab führt dabei in vielen Fällen zu einem signifikanten klinischen

Ansprechen: Es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die Behandlung festgestellt werden. Dieser hohen Wirksamkeit bei bereits vorbehandelten Patienten steht ein gut tolerierbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber.

Zweitens. Die gerade beschriebenen patientenrelevanten positiven Ergebnisse wurden bereits im Rahmen des Dossiers dargestellt und in der Stellungnahme mit zusätzlichen Informationen unterfüttert. Der primäre Endpunkt der EMPOWER-BCC ist das Komposit-Ansprechen, welches sich aus radiologischem Ansprechen und klinischem Ansprechen zusammensetzt und aus Sicht von Sanofi alle relevanten Aspekte des Ansprechens in sich vereint. Anhand des Komposit-Ansprechens konnte gezeigt werden, dass 26,8 Prozent der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BCC ein relevantes Ansprechen erreichen konnten, das heißt, entweder eine völlige oder zumindest eine teilweise Tumorregression.

Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten, rein auf dem klinischen Ansprechen beruhenden Auswertungen zeigen ein absolut konsistentes Bild und stützen die Aussagen, die im Dossier auf Basis des Komposit-Ansprechens getroffen wurden. So zeigten 28,6 Prozent der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen BCC ein klinisches Ansprechen. Das heißt, die äußerlich sichtbaren und oftmals stark entstellenden Läsionen haben sich entweder teilweise oder in über 10 Prozent der Fälle sogar vollständig zurückgebildet. Dieses Ansprechen wurde für die Hälfte der Patienten mindestens sechs Monate beobachtet, bei einem Viertel sogar über ein Jahr. Das klinische Ansprechen, dargestellt durch die Tiefe des Tumoransprechens, wurde dabei bereits im Dossier ausführlich diskutiert, und es wurden Ergebnisse auch auf patientenindividueller Ebene in Spider und Waterfall Plots präsentiert.

Unter den mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen ist der Schwimmer Plot hervorzuheben, welcher es ermöglicht, den individuellen Studienverlauf für Patienten mit einem klinischen Ansprechen nachzuvollziehen. Diese Ergebnisse belegen eindrücklich die hohe Wirksamkeit von Cemiplimab im Anwendungsgebiet und den daraus resultierenden patientenrelevanten Zusatznutzen.

Die Herausforderung in diesem Verfahren ist jedoch, dass es für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die aufgrund fehlender Evidenz und zugelassener Therapieoptionen als Best Supportive Care, kurz BSC, festgesetzt wurde, keine Daten für einen diesbezüglichen Vergleich mit Cemiplimab im Anwendungsgebiet gibt. Dies liegt zum einen darin begründet, dass eine Studie gegen BSC ethisch schwierig zu rechtfertigen wäre, weil dies keine kausale Therapie darstellt. Im Therapiealltag kamen deshalb unter anderem auch nicht zugelassene Therapieoptionen wie der Off-Label-Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zur Anwendung. Zum anderen sind für das fortgeschrittene BCC nach dem Einsatz von HHIs kaum Daten verfügbar, da Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BCC aufgrund der geringen Patientenzahl in Krebsregistern nur unzureichend erfasst werden.

Kommen wir zum dritten und letzten Punkt. Die Ableitung eines Zusatznutzens für Cemiplimab lässt sich im Anwendungsgebiet trotz der gerade beschriebenen Limitationen klar begründen. Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care kann es kein Ansprechen geben, egal ob radiologisches oder klinisches, da dies kein kausaler Therapieansatz ist. Unter BSC werden im Wesentlichen Maßnahmen zur Linderung der Schmerzen und zur Verbesserung der Lebensqualität gesehen. Daher gibt es auch keine Evidenz für Spontanremissionen unter BSC, weder aus wissenschaftlichen Publikationen noch aus Berichten aus dem klinischen Alltag. Somit ist das unter Cemiplimab gezeigte Ansprechen jedem unter BSC erreichbaren Ergebnis überlegen. Dies wurde bereits bei den vorangegangenen Nutzenbewertungen der HHI anerkannt und trifft auch für die weiter fortgeschrittene Patientenpopulation nach HHI-Vortherapie zu.

Zusammenfassend zeigt sich deshalb für Cemiplimab ein geringer 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 Zietze, für diese Einführung. Ich knüpfe an, wo Sie aufgehört haben. Sie haben gesagt, es gibt weder aus der klinischen Praxis noch aus der Literatur in dieser doch etwas fortgeschrittenen Therapielinie Evidenz für Spontanremissionen. Das war ja ein Punkt, den wir bei Vismodegib in der Erstlinie sehr intensiv diskutiert hatten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Sind Ihnen Spontanremissionen unter Best Supportive Care in der jetzt hier zur Diskussion stehenden Zweitlinientherapie bekannt? Sind solche zu erwarten, wenn ja, in welchem Ausmaß, oder ist es so, wie Frau Zietze sagte, dass wir zwar in der Erstlinie an der einen oder anderen Stelle darüber diskutieren können, das aber in der Zweitlinie nicht mehr Platz greift? Das wäre eine ganz wichtige Frage, über die wir sprechen müssen. – Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das kann man kurz und bündig so bejahen. Speziell über die Situation, über die wir sprechen – fortgeschrittene, nicht operable Situation nach Versagen von Hedgehog-Inhibitoren – gibt es das definitiv nicht. Das sind Patienten, die tatsächlich in einer außerordentlich misslichen Situation sind, und da ist spontanes Abheilen oder spontane Rückbildung nicht zu erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Gutzmer hat sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Ich konnte mich nicht früher melden, weil ich keinen Link hatte. Ihn habe ich erst angefordert und vor einer Minute bekommen; deswegen melde ich mich verspätet zur Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar, alles klar. Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, sehen Sie das auch so?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das ist wirklich eine schwierige Situation, genau wie wir es vorher diskutiert haben. Natürlich möchten wir randomisierte Studien haben. Das ist ein schwieriges Thema, weil es auch bezüglich der Endpunkte natürlich hilfreich wäre, weil wir jetzt hier immerhin doch 100 Patienten für die randomisierten Studien hätten.

Das Problem ist vor allem das Stigma dieser Patienten. Aufgrund des Basalzellkarzinoms und der Sichtbarkeit dieses Tumors gibt es eine hohe soziale Stigmatisierung, aber auch Leidensdruck durch die soziale Stigmatisierung. Da ist es schwierig, die Patienten zu randomisieren. Das ist hier wirklich eine sehr missliche Situation; das hat sich aber auch nicht geändert gegenüber dem, was wir zuletzt diskutiert haben. Das ist eine Besonderheit dieses Tumors.

Es kommt etwas hinzu, was man vielleicht erwähnen sollte: Wir haben inzwischen sowohl für das Merkelzellkarzinom als auch für andere Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich für Immuncheckpoint-Inhibitoren bereits signifikante Vorteile gesehen. Das heißt, das gesamte Konzept hinsichtlich dieser durch Kanzerogene wie UV-Licht bedingten ähnlichen Tumore spricht dafür, dass es ein plausibles Ergebnis ist, was es uns, glaube ich, noch leichter macht, die Studie zu unterschreiben, wie man es jetzt gemacht hat. Das ist alles kein Beweis. Aber deswegen ist die Situation hier ungewöhnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Weichenthal, Sie haben noch mal gewinkt.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wahrscheinlich kommt das alles noch zur Sprache, aber da Herr Wörmann jetzt diesen Punkt gerade angestoßen hat: Erstens macht es natürlich schon einen großen Unterschied, ob wir für eine Randomisierung tatsächlich einen akzeptablen Komparator zur Verfügung haben. Best Supportive Care klingt natürlich zunächst einmal euphemistisch ganz gut; aber das heißt natürlich nur, dass wir nichts haben. Ich glaube, aus

ärztlich-ethischer Sicht macht man nicht wirklich mit, Patienten dann in eine vielversprechende oder in eine nicht wirksame Situation zu randomisieren.

Das Zweite, was ich sagen wollte, ist natürlich – so, wie Herr Wörmann das sagt –, dass bei diesen Patienten durch die Biologie ihrer Tumoren und die Tatsache, dass eben diese UV-induzierten Tumoren mit der hohen Mutationslast ideale Kandidaten für eine Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapie sind, dies natürlich umso misslicher ist, als diejenigen, um die es hier geht, obwohl wir beim Basalzellkarzinom natürlich von einer extrem häufigen Erkrankung sprechen, zahlenmäßig eher in der Gruppe Orphan Disease zu finden sind. Wir haben damals bei den Hedgehog-Inhibitoren auch ausführlich diskutiert, dass es sich natürlich tatsächlich auch hinsichtlich der Zahlen manchmal schwierig gestaltet, dort größere randomisierte Studien aufzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich werde gern an das anknüpfen, was eben sowohl vom pU als auch von Ihnen, Herr Professor Weichenthal, und ebenfalls von Ihnen, Herr Professor Wörmann, angesprochen wurde, dass man mit einem BSC-Vergleich, was wir als zVT in dieser Second Line festgelegt haben, unethisch wäre. Vom pharmazeutischen Unternehmer und ebenso von der ADO in ihrer Stellungnahme wurde der Off-Label-Use von anderen Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation angesprochen. Deshalb würde ich gerne wissen: Welche Rolle spielt der Off-Label-Use von Pembrolizumab und Nivolumab in der Praxis in dieser Second Line beim fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinoms?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gutzmer, Sie haben sich als Erster bewegt.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): In der Tat gibt es mittlerweile eine Reihe von Kasuistiken und Fallserien, die über den erfolgreichen Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, von Pembrolizumab und Nivolumab, berichten. Insofern ist es in der Tat im klinischen Alltag so: Vor der Zulassung von Cemiplimab haben wir, wenn wir solch einen Patienten hatten – sie sind insgesamt selten, das haben wir eben schon gehört –, es dann tatsächlich auf der Basis der vorliegenden Evidenz beantragt und es – die Wahrscheinlichkeit, dass man das durchgekriegt hat, war so fifty-fifty – dann genehmigt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Gutzmer. – Herr Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Wenn Sie nach der Rolle in der klinischen Praxis fragen, dann ist das natürlich auch so, dass wir hier nicht mit riesigen Zahlen arbeiten, um zu sagen, wie viel Prozent das ausmacht oder in wie viel Prozent das erfolgreich ist. Es sind wirklich immer nur eine Handvoll Situationen.

Aber ganz klar, wie Herr Gutzmer es auch gesagt hat: Bei Patienten, bei denen die Hedgehog-Inhibitoren versagen, haben wir es, insbesondere nachdem eine ganze Reihe von Fallberichten und zu Pembrolizumab eben auch eine kleine Fallserie publiziert war, regelhaft beantragt. Weil in diesem Fall bis dato, vor Cemiplimab, die Daten für Pembrolizumab noch am besten beschrieben waren, haben wir es oft für Pembrolizumab beantragt und es so ähnlich wie bei Herrn Professor Gutzmer eben auch in der guten Hälfte der Fälle durchbekommen. Die Erfahrungen damit zeigen, dass diese Checkpoint-Inhibitoren eben doch für eine Reihe von Patienten nützlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Frau Müller, Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Die Information war sehr wichtig für uns, da so besonders betont wurde, dass BSC eigentlich unethisch wäre. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, IQWiG.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch ein paar Fragen zu den nachgereichten Daten aus Ihrer Stellungnahme. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme den Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen im lokal fortgeschrittenen BCC eingereicht. Es war in Ihrem Protokoll präspezifiziert, wie das klinische Ansprechen zu definieren war, und zwar haben Sie da zwei Komponenten: entweder ein vollständiges Verschwinden des sichtbaren Anteils oder aber eine Verringerung der sichtbaren Tumormasse um 50 Prozent im Durchschnitt. Das klinische Ansprechen gemäß Ihrer Protokolldefinition berücksichtigt zunächst einmal nicht die Ulzeration der Läsionen.

Sie haben dann zusätzlich zu der Auswertung gemäß Ihrem Studienprotokoll die Veränderung der Läsionen in Anlehnung an das Verfahren zu Vismodegib weiter charakterisiert und legen dazu zwei weitere Auswertungen vor; das sind die Tabellen 5 und 6 in Ihrer Stellungnahme. Da ist mir nicht ganz klar, was Sie da gemacht haben. Dazu habe ich ein, zwei Fragen.

In Tabelle 5 beschreiben Sie, dass Sie hier die Änderung der Läsionen noch einmal charakterisiert haben, so wie dies im Vismodegib-Verfahren durchgeführt wurde. Im Vismodegib-Verfahren wurde zusätzlich zur Verkleinerung der Läsionen auch die Ulzeration bewertet. Deshalb meine Frage hierzu: Haben Sie bei den Daten, die Sie in Tabelle 5 zeigen, zusätzlich zu den laut Ihrem Protokoll geplanten Bewertungen auch die Ulzerationen bewertet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. Wer macht das? – Herr Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, Frau Wieseler, das ist richtig: Soweit man es in unserem Verfahren bewerten kann, werden die Ulzerationen, wie wir auch in den Protokollen sehen, *nur dahin gehend bewertet, dass man bei der klinischen Bewertung festgestellt hat, ob die Ulzeration komplett verschwunden ist oder nicht. Insofern geht die Ulzeration da mit ein.

Ansonsten gibt es tatsächlich keine zusätzliche Quantifizierung. Das ist auch das, was praktisch mit in der Tabelle 5 steckt. Auch wenn man in den Patient Listings hineinguckt, wird die Ulzeration darüber hinaus nicht einzeln erfasst oder beschrieben, sondern sie ist quasi Bestandteil dieser Bewertung und ergibt sich aus der Auswertung der Fotodokumentation. Ansonsten beruht aber tatsächlich diese Klassifizierung, wie wir sie auch in der Tabelle 5 sehen, hauptsächlich auf der Veränderung der Größe der Tumorläsionen. Da ist auch diese Kategorisierung zu sehen: die Kategorie I mit Patienten, bei denen mindestens eine Läsion einen Durchmesser über 50 mm haben musste, und die Kategorie II, so wie es damals auch gemacht worden ist, wo die größte Läsion unter 50 mm bleibt. So ist das zu verstehen.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Aber dann verstehe ich jetzt, dass Sie in die weitergehende Charakterisierung – Stufe I, II, III – gemäß den Kriterien in dem Vismodegib-Beschluss zusätzlich die Ulzeration mit hineingenommen haben.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Genau, soweit es möglich war. Ich habe ja gesagt, ein vollständiges Verschwinden wurde mit erfasst, aber darüber hinaus fand keine weitere Quantifizierung statt.

Frau Dr. Wieseler: Gut. Aber die Kriterien aus dem Vismodegib-Verfahren beziehen sich auch jeweils nur auf das vollständige Verschwinden der Ulzeration. Insofern wäre das da mit abgedeckt?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Korrekt.

Frau Dr. Wieseler: Ja, vielen Dank. – In Tabelle 6 beschreiben Sie dann, dass Sie die weitere Charakterisierung gemäß Ihren protokolldefinierten Kriterien vornehmen. Da greifen eigentlich nur zwei Kriterien: 100 Prozent Verschwinden der Läsion oder mehr als 50 Prozent Verkleinerung der Läsion.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Korrekt, ja.

Frau Dr. Wieseler: Richtig. Das heißt, diese Stufe III, die Sie damit n=0 bezeichnen, gibt es in der Bewertung überhaupt nicht?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Genau; deswegen ist sie auch mit III aufgeführt. Das hätte man vielleicht gleich weglassen können; da gebe ich Ihnen recht. Aber das ist der Grund, warum die mit null angegeben ist. Wenn Sie es zusammenzählen, sehen Sie auch: Was vorher Stufe II und III war, ergibt zusammen das, was hier jetzt in Tabelle 6 Stufe III oder Stufe II ist. So nehme ich das auf.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Das wollte ich nur für mich klären. – Und eine letzte Frage. Sie geben dann eine mittlere Reduktion der Läsion an. Das beziehen Sie aber nicht nur auf die Zielläsion, die Sie kategorisiert haben, sondern auf alle Läsionen; denn sonst könnte das ja nicht unter 50 Prozent sein.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Genau. – Herr Hahn möchte noch etwas dazu sagen; dann gebe ich einmal an ihn weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt muss doch Herr Hahn ran.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Doch, es bezieht sich nur auf die Patienten, die ein Ansprechen zeigen. Die Reduktion in Prozent, die angegeben ist, bezieht sich analog zum Vismodegib-Verfahren eben auf den Durchmesser. Das heißt, der Durchmesser kann sich um 40 Prozent verringern, und dann verringert sich die Fläche dementsprechend um 50 Prozent wie bei uns in der Studie. Wir hatten auf die Fläche Bezug genommen, und im Vismodegib-Verfahren wurde auf die maximalen Läsionsdurchmesser Bezug genommen. Wir haben eben nur für die Response in der Tabelle 6 unser Kriterium angewendet und alles Weitere beibehalten wie zuvor in Tabelle 5, also auf den Durchmesser bezogen.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Vielen Dank für die Klärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann weitere Fragen? – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit den Studienbericht zur primären Analyse zum Datenschnitt 20. Mai 2021 gefordert. Der aktualisierte Studienbericht sollte laut den Aussagen im EPAR im September 2021 vorliegen. Ist dieser Studienbericht schon verfügbar, wissen Sie das?

Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Dieser Bericht liegt uns noch nicht vor. Die aktuelle Information, die wir dazu haben, besagt, dass der CSR Ende Quartal I oder Anfang Quartal II in 2022 vorliegen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank. – Dann habe ich Herrn Marx, GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. — Ich habe eine Frage an den pU. Wir haben aufgrund der Rückfrage von Frau Wieseler jetzt schon intensiv Ihre im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Ausführungen anhand der Kriterien zum Dossier von Vismodegib diskutiert. Nun habe ich eine Frage an den pU: Warum haben sie das erst im Stellungnahmeverfahren nachgereicht und nicht direkt mit Ihrem Dossier? Das Verfahren zu Vismodegib wurde 2016 abgeschlossen und sollte hinlänglich bekannt sein. Deshalb wollte ich noch mal wissen: Warum haben Sie diese Auswertungen nicht schon initial eingereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Aus unserer Sicht haben wir in dem Dossier über die eingereichten Daten der Veränderung der Tumorgröße Rechnung getragen. Wir haben die entsprechenden Waterfall Plots und Spider Plots und auch eine recht ausführliche Tabelle im Dossier, die die Größe der Veränderung oder die Reduktion der Tumorläsionen zeigt. Das ist vielleicht ein bisschen unter dem Endpunkt Depth of Tumor Response versteckt, also der Tiefe des Tumoransprechens. Insofern hat man das vielleicht nicht gleich so direkt dem klinischen Ansprechen zugeordnet. Es war ja durchaus der Punkt vom IQWiG, dass das klinische

Ansprechen nochmals stärker herausgestellt werden sollte, was wir jetzt gemacht haben. Aber, wie gesagt, für das Dossier waren wir der Meinung, dass wir dadurch, dass wir zeigen, wie sehr sich die Tumorgrößen, die Läsionen ändern, praktisch dieser Angabe der klinischen Reduktion auch schon Rechnung getragen hatten; das hatten wir so empfunden. Dementsprechend haben wir eben nicht gleich diese Daten so in der Form nachgereicht, wie wir es jetzt getan haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Passend zum Tage übernimmt Herr Marx heute die Rolle des Knecht Ruprecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, genau. – Ich wollte eben schon sagen, als Herr Marx die Frage gestellt hatte: ganz, ganz dünnes Eis. – Okay, Herr Marx, Sie haben gehört, was Sie hören wollten? – Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe in dem Zusammenhang auch noch eine Frage; es ging ja auch um aggregierte Daten versus individuelle Patientendaten. Das war auch ein Punkt, den das IQWiG angesprochen und kritisiert hatte. Sie hatten – das geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer – damit argumentiert, dass Sie bei Vorlage individueller Patientendaten zur Veränderung der Tumorläsionen datenschutzrechtliche Bedenken hatten. Also, in anderen Verfahren und Anwendungsgebieten werden individuelle Patientendaten bei den Hedgehog-Inhibitoren vorgelegt. Könnten Sie dazu noch ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Kienitz.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Die konzerninterne Policy ist seit einiger Zeit, tatsächlich keine patientenindividuellen Daten aus den genannten Gründen herauszugeben. In der Regel kann man auch anhand der aggregierten Daten die Dinge, die man sehen muss oder will, durchaus sehen.

In diesem Fall ist es so: Sie werden, wenn Sie in unsere Dossiers gucken, sehen: Wir reichen tatsächlich keine Patient Listings mehr mit ein, worin die Patientennummer, Geschlecht, Alter etc. pp., also alles dezidiert aufgelistet ist. Bei dem Vismodegib-Verfahren ist es ja auch schon ein Weilchen her. Es liegt natürlich immer auch ein bisschen in der Verantwortung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers, wie er letztendlich damit umgeht. Aber wie gesagt, seit einiger Zeit ist das bei uns die Policy. Deswegen haben wir das nicht mit eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, das müssen wir zur Kenntnis nehmen, nicht? – Okay. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte dazu ergänzen, dass uns gar nicht primär an individuellen Patientendaten liegt, weil wir schon den Hersteller und nicht uns in der Verantwortung sehen, die Daten auszuwerten. Das fehlte halt für das klinische Ansprechen.

Das war auch deshalb besonders ärgerlich, weil es eigentlich zum Standard gehört, dass wir dann, wenn wir ein Composite Endpoint haben – das war hier der Fall –, die Einzelkomponenten darstellen. Aus Ihrem Protokoll geht auch hervor, dass diese Einzelkomponente ganz klar erhoben wurde. Sie mussten, um in Ihrem Algorithmus zu dem Gesamtansprechen zu kommen, selbstverständlich als Erstes das klinische Ansprechen bewerten. Das Ganze wäre sehr einfach dadurch gelöst gewesen, dass Sie einfach dem Standard entsprochen und bei einem kombinierten Endpunkt einfach die Einzelkomponenten vorgelegt hätten. Dann geht es gar nicht primär darum, individuelle Patientendaten vorzulegen.

Vielleicht noch mein Tipp dazu: Wenn das einmal notwendig ist, dann ist es auch nicht notwendig, dass Sie den gesamten Datensatz vom Patienten mit Alter, Geschlecht und allem einreichen, was sonst noch dazugehört, sondern dann geht es ausschließlich um die Daten, die da betrachtet werden sollen. Das wäre in diesem Fall dann einfach nur das klinische

Ansprechen gewesen, was sicherlich aus Datenschutzgründen noch einmal ein anderes Herangehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Fragen, Anmerkungen, Kommentare? – Es gibt keine mehr; okay. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, noch einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu extrahieren. Das war jetzt ja relativ kurz. Wer macht das? – Frau Zietze, bitte schön.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Vielen Dank für die Diskussion. Wir haben eingangs gehört und diskutiert, dass eine Studie versus Best Supportive Care schwer durchführbar, aber aus unserer Sicht in diesem Fall auch nicht erforderlich ist, weil eben unter BSC kein klinisches Ansprechen zu erwarten ist. Aus unserer Sicht ist daher nach wie vor jedes unter Cemiplimab gezeigte Ansprechen relevant und auch geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Die entsprechenden Daten auch auf patientenindividueller Ebene haben wir vorgelegt. Insofern vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion, an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir können diese Anhörung damit beenden und werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Beurteilung einbeziehen.

Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag. Bis zur nächsten Anhörung um 12 Uhr unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 11:33 Uhr

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2021-B-146 Cemiplimab

Stand: Juli 2020

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

Cemiplimab

[lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet".
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Operation Strahlentherapie Kryotherapie Kürettage, alleine oder in Kombination mit Elektrodesikkation Elektrodesikkation Lasertherapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Vismodegib – Beschluss vom 04.08.2016 Sonidegib - Beschluss vom 02.08.2018
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

VERTRAULICHE Unterlage für den Unterausschuss des G-BA am 27. Juli 2020. Die Regelungen der Geschäftsordnung des G-BA zum Umgang mit vertraulichen Unterlagen (§ 27 GO des G-BA) sowie der Vertraulichkeitsschutzordnung sind zu berücksichtigen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)	
Zu bewertendes Aı	zneimittel: Cemiplimab	
Cemiplimab L01XC33 LIBTAYO®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Cemiplimab ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden.	
5-Fluorouracil topisch L01BC02 Efudix® 5% Creme	Als Behandlungsversuch kann Efudix statt der vorzuziehenden chirugischen Therapie auch zur Behandlung oberflächlicher Basaliome angewendet werden, wenn chirurgische oder radiologische Maßnahmen erfolglos waren oder nicht anwendbar sind, z. B. bei multiplen Läsionen oder an Stellen, die schwierig zu behandeln sind. Die Diagnose sollte vor der Behandlung histologisch abgesichert werden, da Efudix sich b ei anderen Arten von Basaliomen nicht als ausreichend wirksam erwiesen hat. Weiterhin ist zu beachten, dass unter dem oberflächlich geheilten Hautareal der Tumor persistieren kann.	
Imiquimod D06BB10 Aldara® 5% Creme	Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von: [] Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen []	
Methylaminolevuli nat L01XD03 Metvix®	Nur zur Behandlung von oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen , für deren Behandlung andere verfügbare Therapien aufgrund der möglichen Morbidität im Zusammenhang mit der Behandlung und der geringen kosmetischen Ergebnisse nicht geeignet scheinen, wie etwa Läsionen im mittleren Gesichtsbereich oder an den Ohren, Läsionen auf schwer sonnengeschädigter Haut, bei großflächigen Läsionen oder rezidivierenden Läsionen.	
Vismodegib L01XX43 Erivedge®	Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit: • symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom • lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).	
Sonidegib L01XX48 Odomzo®	Odomzo ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BZK), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.	

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-146 (Cemiplimab)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 8. Juli 2020



Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews	7
3.4 Leitlinien	
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	20
Referenzen	



Abkürzungsverzeichnis

AWMF Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften

BCC Basalzellkarzinom

ECRI Guidelines Trust

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

laBCC Lokal fortgeschriffenes Basalzellkarzinom

LoE Level of Evidence

mBCC Metastasiertes Basalzellkarzinom

MMS Mohs micrographic surgery

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OR Odds Ratio

PDT Photodynamische Therapie

RR Relatives Risiko

SCC Plattenepithelkarzinom

SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMO smoothened (inhibitor)

TRIP Turn Research into Practice Database

WHO World Health Organization



1 Indikation

Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Basalzellkarzinom durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, CCO, ECRI, ESMO, G-BA, GIN, NCCN, NCI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 590 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2018 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Sonidegib

Anwendungsgebiet

Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vismodegib

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 - Vismodegib

Anwendungsgebiet

erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie

Als "Best-Supportive-Care" (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Best-Supportive-Care

Als "Best-Supportive-Care" (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.



Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.



3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.4 Leitlinien

Peris K et al., 2019 [4].

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 basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines

Zielsetzung/Fragestellung

The present guidelines contain recommendations with regard to the diagnosis, therapy and follow-up of patients with BCC, addressing in detail all aspects of BCC management, from the common types of tumours to those which are 'advanced' or 'difficult to treat'.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäres Gremium, Patientenbeteiligung wird nicht beschrieben;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Leitlinie basiert auf updated EDF guidelines, the German S2k guidelines, the French guidelines and the British Association of Dermatologists' guidelines + zusätzlich Suche in Medline, keine Angaben zur Auswahl und Bewertung der Evidenz (Es wird auf AGREE II Methodik verwiesen).
- Formale Konsensusprozesse dargelegt;
- Ein externes Begutachtungsverfahren wird nicht beschrieben.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- De novo literature search was conducted by the authors by Medline search.
- Keine Angabe zum Recherchedatum



LoE

Oxford levels of evidence Oxford Ce	ntre for Evidence-Based Medici	na 2011 Lavale of Evidence

Question	Step 1 (Level 1 ^a)	Step 2 (Level 2 ^a)	Step 3 (Level 3 ^a)	Step 4 (Level 4 ^a)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances ^b	Local non-random sample ^b	Case series ^b	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies or studies without consistently applied reference standards ^b	Case-control studies, or poor or non-independent reference standard ^b	Mechanism-based reasoning
do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomised trial ^a	Case series or case-control studies, or poor-quality prognostic cohort study ^b	n/a
Does this intervention help? (Treatment benefits)	Systematic review of randomised trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomised trial or observational study with dramatic effect	Non-randomised controlled cohort/follow-up study ^b	Case series, case-control studies or historically controlled studies ^b	Mechanism-based reasoning
What are the common harms? (Treatment harms)	Systematic review of randomised trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about or observational study with dramatic effect	Individual randomised trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomised controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms, the duration of follow-up must be sufficient.) ^b	Case series, case-control or historically controlled studies ^b	Mechanism-based reasoning
What are the rare harms? (Treatment harms)	Systematic review of randomised trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomised trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	•		
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomised trials	Randomised trial	Non-randomised controlled cohort/follow-up study ^b	Case series, case-control or historically controlled studies ^b	Mechanism-based reasoning

a Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision and indirectness (study PICO does not match questions PICO) becau of inconsistency between studies or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size. PICO, P (Patient, Population, or Problem), I (Intervention), C (Comparison), O (Outcome).

b As always, a systematic review is generally better than an individual study.

GoR

Grades of recommendation.

Grade of recommendation	Description	Syntax
A	Strong recommendation	shall
В	Recommendation	should
0	Recommendation pending	may/can

Classification

We consider a more pragmatic and operational classification for BCC is into 'easy-to-treat' BCC, which includes the most 'common BCC', and 'difficult-to-treat' BCC (submitted). More than 95% of BCCs are easy to treat through standard surgery or a range of alternative blind treatments at least during the initial months or years after diagnosis. Difficult-to-treat BCCs include 'all locally advanced BCCs' and also common BCCs which, for any reason, pose specific management problems. These reasons may be (1) the technical difficulty of maintaining function and aesthetics due to the size or location (eyes, nose, lips and ears) of the tumour; (2) the poorly defined borders often associated with morphoeic subtype or prior recurrence; (3) multiple prior recurrences on the face (often requiring much larger excision); (4) prior radiotherapy; (5) patient's reluctance to accept the consequences of surgery and (6) patient's comorbidities interfering with surgery.

3. Management of common (easy-to-treat) BCC

3.1. Primary therapy

Most primary BCCs can be easily treated by surgery or by non-surgical methods for certain subtypes. BCCs with high risk of recurrence need to be treated more aggressively. Risk of recurrences increases with tumour size, poorly defined margins, aggressive histological subtype or previous recurrences. Certain tumours can be locally advanced with destruction of adjacent tissues or difficult to treat for other reasons which might need discussion regarding appropriate therapy in a multidisciplinary board.

Surgery	Evidence-based recommendation
Grade of recommendation A	Surgical removal is highly effective to treat BCC and allows histological confirmation
Level of evidence 3	Guideline adaption [1] Strength of consensus: 100%



3.1.1. Which BCC should be excised?

Surgical excision is a very effective treatment for primary BCC treatment, with recurrence rates varying from less than 2% - 8% at 5 years after surgery (reviewed in the study by Trakatelli et al. [1]). Scalpel excision is performed using either a standard (2D) excision with safety margins or a microscopically controlled stepwise procedure (3D excision).

Alternatively, surgical removal by destructive (blind) treatments and non-surgical modalities including topical treatments or photodynamic therapy (PDT), either alone or combined, may be used for low-risk BCCs when surgery is contraindicated or impractical.

4. Management of 'difficult-to-treat' BCC

4.1. Surgical therapy

4.1.1. When should we still consider surgery for ,difficult-to-treat' BCC?

Surgery can be considered as a primary therapeutic option, as a palliative option and also following a neoadjuvant approach attempting to reduce the extent of the surgical procedure. The appropriate management should be carefully planned in a skin cancer multidisciplinary board wherein the potential strategies on surgical excision, reconstruction, tissue preservation, indications for prosthesis and radiotherapy are discussed. Appropriate imaging to determine the extent of the tumour is indicated when perineural involvement or bone invasion is suspected [48,103].

Surgery of difficult-to- treat BCC	Consensus-based recommendation
GCP	Decision on the potential suitability, indication and technique in difficult-to-treat BCC shall be made in a multidisciplinary team Strength of consensus: 100%

4.2. Medical therapy

4.2.1. Hedgehog inhibition

4.2.1.1. What are the indications for Hedgehog inhibition?.

Vismodegib and sonidegib are specific inhibitors of an oncogenic protein named Smoothened approved by the FDA and EMA, and both are both indicated for the treatment of patients with laBCC who are not good candidates for surgery or radiotherapy, while vismodegib is also approved for mBCC [30,104]. The approved oral dose is 150 mg/day for vismodegib and 200 mg/day for sonidegib. Vismodegib was the first approved Hh inhibitor. A phase 2 pivotal clinical trial (ERIVANCE) in 104 patients with laBCC and mBCC showed initially a response rate of 48% (laBCC) and 33% (mBCC) and a median response duration of 9.5 and 7.6 months, respectively [105]. An update on ERIVANCE after 39 months of follow-up showed a response rate of 60.3% for laBCC and 48.5% for mBCC. Twenty of 60 patients with laBCC showed a complete response. Of note, in patients with mBCC, there were no complete but only partial responses. The median response duration in the updated study results was 14.8 months (mBCC) and 26.2 months (laBCC). The median survival for patients with mBCC was 33.4 months and has not been reached for the patients with IaBCC [105]. The results of the pivotal trial (ERIVANCE) have been confirmed by a global safety study SafeTy Events in VIsmodEgib (STEVIE) [106]. A STEVIE update revealed a response rate of 68.5% for laBCCs and 36.9% for mBCCs after a median follow-up of 17.9 months.

Another approved drug, which has been subsequently introduced to the market in many countries, is sonidegib. The pivotal clinical trial Basal Cell Carcinoma Outcomes with



LDE225Treatment (BOLT) was a prospective randomised double blinded trial of a 200 mg dose compared with an 800 mg dose once daily; the FDA and EMA approved the 200 mg dose based on the risk/benefit ratio. The response rate assessed in the initial study, which had very stringent modified RECIST criteria, was 36% [25]. In a 12-month analysis of the BOLT trial, the response rate for the 200 mg group improved to 57.6% for laBCC and 7.7% for mBCC [107]. The last BOLT update published after a median follow-up of 30 months [108] reported a response rate of 56.1% (central review) and 71.2% (response evaluation by investigator). The corresponding response rates for mBCCs were 7.7% and 23.1%. The median duration of responses was 26.1 months (laBCC) and 24.0 months (mBCC). The median survival has not been reached in the two groups. However, the 2-year survival rate was 93.2% (laBCC) and 69.3% (mBCC).

Multiple BCCs in patients with NBCCS should be considered as IaBCCs and treated accordingly. They have been included as small subgroups in the pivotal clinical trials on vismodegib (ERIVANCE) and sonidegib (BOLT).

In laBCCs, a neoadjuvant treatment with an Hh inhibitor with the intention to shrink lesions can be discussed, but there are no randomised data to prove ist beneficial outcome. In a series of 15 patients treated with vismodegib for 3-6 months before surgery, only 1 patient recurred after 22 months [109,110].

Radiotherapy could be used in complicated cases in combination with vismodegib [111] and may be indicated after surgery when perineural invasion is present [112].

Hedgehog inhibitors	Evidence-based recommendation
Grade of recommendation B	Hh inhibitors should be offered to patients with locally advanced or metastatic BCCs
Level of evidence 3	De novo literature search [104] Strength of consensus: 100%

4.2.2. Chemotherapy

4.2.2.1. Is there a place for chemotherapy in difficult-to-treat BCC?

The use of systemic chemotherapy for mBCC has been addressed only in case reports and case series [117]. Most patients with widespread metastases receive platinum-based chemotherapies. These patients are typically treated similar to patients with metastatic SCC. The response rate is not higher than 20-30%, but occasionally response rates up to 60% are reported. However, in almost all of the successfully treated cases, the response duration was no longer than 2-3 months [30].

Chemotherapy might be considered for laBCC and mBCC as second- or third-line treatment in patients who are not responsive or have progressed after Hh inhibitors, often in combination with radiotherapy. However, if currently ongoing studies on therapy with PD1-immune checkpoint inhibitors show significant activity in BCC, chemotherapy might remain as a lastline treatment.

Chemother	rapy Consensus-based recommendation
GCP	The use of chemotherapy in the treatment of BCC can be discussed if Hh inhibitors are contraindicated and no clinical trials are available Strength of consensus: 100%

4.2.3. Immunotherapy

4.2.3.1. Is there already a place for immunotherapy in difficult-to-treat BCC?.



It is well known that BCCs are carrying a high mutational load induced by the total carcinogen UV light. According to the current knowledge on the relationship of mutational load and response to immune checkpoint inhibitors, BCCs could be considered as ideal candidates for a response to immunotherapies. There are anecdotal reports about responses to anti-PD-1 agents such as nivolumab or pembrolizumab in treatment-naı ve and treatment-refractory patients with laBCC and mBCCs [118,119]. Of interest, also patients who received Hh inhibitors and failed to respond have subsequently been treated successfully with immune checkpoint inhibitors. However, data from clinical trials are so far lacking.

The efficacy of nivolumab, alone or in combination with ipilimumab, and of cemiplimab (REGN2810), a PD-1 antibody recently approved for locally advanced and metastatic cSCC, is currently being investigated in patients with IaBCC and mBCC in two independent phase 2 clinical trials (https://clinicaltrials.gov). In addition, in a proof-of-principle study, pembrolizumab was shown to be active against advanced BCCs and the response rate of the pembrolizumab plus vismodegib group was not superior to the monotherapy group [120].

5. Radiotherapy of BCC

During recent decades, radiotherapy has been reported as a valid alternative to surgery. The risk of developing a radiotherapy-induced secondary skin cancer is negligible using required radiation doses to treat cutaneous carcinomas. In contrast, a high risk exists in patients treated with lower doses for benign cutaneous conditions [121,122].

. . .

The main indications for radiotherapy are either inoperable tumours or when the tumour board considers the certainty of disfigurement is not balanced by a certainty of clear margins. Although it has not been evaluated as an adjuvant therapy, radiotherapy may be also considered after incomplete resection with microscopic (R1) or macroscopic (R2) residual tumour, when the tumour board does not consider follow-up or a new resection as the best option.

Radiotherapy	Consensus-based recommendation
Grade of recommendation	In BCC on the face including periorbital regions and other anatomical regions, radiotherapy is an
A	alternative to surgery in elderly patients and in patients who are not candidates for surgery
Level of evidence 1	De novo literature search [123] Strength of consensus: 100%

Referenzen aus Leitlinien

[1] Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol 2014;24:312e29. https://doi.org/10.1684/ejd.2014.2271.

[30] McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J Cancer 2014;50:774e83. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.12.013.

[48] Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. J Laryngol Otol 2016;130:S125e32.

[103] Lohuis PJ, Joshi A, Borggreven PA, Vermeeren L, Zupan-Kajcovski B, Al-Mamgani A, et al. Aggressive basal cell carcinoma of the head and neck: challenges in surgical management. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol 2016;273:3881e9.

[104] Xie P, Lefranc ois P. Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2018;79:1089e100. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004.e17.

[105] Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012;366:2171e9. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713.

[106] Basset-Se´guin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dre´no B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: primary analysis of STEVIE, an international, openlabel trial. Eur J Cancer 2017;86:334e48. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022.

[107] Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. J Am Acad Dermatol 2016;75:113e25. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1226. e5.



[108] Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:372e81. https://doi.org/10.1111/jdv.14542.

[109] Ally MS, Aasi S, Wysong A, Teng C, Anderson E, Bailey- Healy I, et al. An investigator-initiated open-label clinical trial of vismodegib as a neoadjuvant to surgery for high-risk basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2014;71:904e11. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.020. e1.

[110] Kwon GP, Ally MS, Bailey-Healy I, Oro AE, Kim J, Chang AL, et al. Update to an open-label clinical trial of vismodegib as neoadjuvant before surgery for high-risk basal cell carcinoma (BCC). J Am Acad Dermatol 2016;75:213e5. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.02.1235.

[111] Pollom EL, Búi TT, Chang AL, Colevas AD, Hara WY. Concurrent vismodegib and radiotherapy for recurrent, advanced basal cell carcinoma. JAMA Dermatol 2015;151:998e1001. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0326.

[112] Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. Dermatol Surg 2008;34:1642e51. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34341.x.

[117] Peris K, Tambone S, Kostaki D, Varrassi E, Fargnoli MC. Treatments of advanced basal cell carcinoma: a review of the literature. G Ital Dermatol Venereol 2016;151:77e86.

[118] Borradori L, Sutton B, Shayesteh P, Daniels GA. Rescue therapy with anti-programmed cell death protein 1 inhibitors of advanced cutaneous squamous cell carcinoma and basosquamous carcinoma: preliminary experience in five cases. Br J Dermatol 2016;175:1382e6. https://doi.org/10.1111/bjd.14642.

[119] Falchook GS, Leidner R, Stankevich E, Piening B, Bifulco C, Lowy I, et al. Responses of metastatic basal cell and cutaneous squamous cell carcinomas to anti-PD1 monoclonal antibody REGN2810. J Immunother Cancer 2016;4:70. https://doi.org/10.1186/s40425-016-0176-3.

[120] Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD, Li S, Jeng M, Patel R, et al. Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: an investigator-initiated, proof-of-concept study. J Am Acad Dermatol 2019;80:564e6. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.017.

[121] Ehring F, Gattwinkel U. [Radiotherapy of upper lip basalioma]. Hautarzt 1974;25:368e72.

[122] Halpern JN. Radiation therapy in skin cancer. A historical perspective and current applications. Dermatol Surg 1997;23: 1089e93.

Bichakjian CK et al., 2018 [1].

American Academy of Dermatology

Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma

Zielsetzung/Fragestellung

The main focus of the guideline is on the most commonly considered and utilized approaches for the surgical and medical treatment of primary BCC, but it also includes recommendations on the treatment of recurrent tumors when applicable, appropriate biopsy techniques, staging, follow-up, and prevention of BCC.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des Gremiums unklar, Patientenbeteiligung nicht beschrieben;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, eine Bewertung des Risk of Bias der eingeschlossenen Studien wird nicht beschrieben;
- Konsensusprozesse nicht beschrieben, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.



Recherche/Suchzeitraum:

 Systematic search and review of published studies from PubMed and the Cochrane Library databases from January 1960 through April 2015 for all identified clinical questions. A secondary search was subsequently undertaken to identify and review published studies from April 2015 to August 2016 to provide the most current information.

LoE

Evidence was graded using a 3-point scale based on the quality of study methodology (eg, randomized controlled 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, and diseaseoriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

GoR

- A. 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.



Empfehlungen

Surgical Therapy

Table VII. Recommendations for the surgical treatment of BCC

A treatment plan that considers recurrence rate, preservation of function, patient expectations, and potential adverse effects is recommended.

C&E may be considered for low-risk tumors in non terminal hair—bearing locations.

For low-risk primary BCC, surgical excision with 4-mm clinical margins and histologic margin assessment is recommended.

Standard excision may be considered for select high-risk tumors. However, strong caution is advised when selecting a treatment modality without complete margin assessment for high-risk tumors.

Mohs micrographic surgery is recommended for high-risk BCC.

BCC, Basal cell carcinoma; C&E, curettage and electrodessication.

Table VIII. Level of evidence and strength of recommendations for the surgical treatment of BCC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References	
Treatment plan	Α	II .	31,41	
C&E for low-risk tumors	В	I, II	24,31,36,42-45	
Ctandard avaision with 4 man magning		,	35-41,46-58	
Standard excision with 4-mm margins • Low-risk BCC	Α	1	Expert opinion	
High-risk BCC	C	III		
MMS for high-risk BCC	Α	I, II	17,32,33,42,43,49,50	

BCC, Basal cell carcinoma; C&E, curettage and electrodessication; MMS, Mohs micrographic surgery.

Nonsurgical therapy

Table IX. Recommendations for the nonsurgical therapy of BCC

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

If surgical therapy is not feasible or preferred, topical therapy (eg, imiquimod or 5-FU), MAL- or ALA-PDT, and radiation therapy (eg, superficial radiation therapy, brachytherapy, external electron beam, and other traditional radiotherapy forms for BCC) can be considered when tumors are low risk, with the understanding that the cure rate may be lower.

Adjustment of topical therapy dosing regimen on the basis of side effect tolerance is recommended.

There is insufficient evidence to recommend the routine use of laser or electronic surface brachytherapy in the treatment of BCC.

ALA, Aminolevulinic acid; BCC, basal cell carcinoma; 5-FU, 5-fluorouracil; MAL, methylaminolevulinate; PDT, photodynamic therapy.



Table X. Level of evidence and strength of recommendations for the nonsurgical treatment of BCC as alternatives to surgical therapy

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References
Cryosurgery	Α	I	36,41,46,60-63
Topical therapy Imiquimod 5-FU Dose adjustments	A		39,64-77
	B	,	46,64,74-76,78,79
	A		39,68,70
PDT ALA MAL	A	I, II	38,47,61,74,76,77,80-85
	A	I, II	35,37,60,64,74,76,77,83,86,87
Radiation therapy • Traditional radiotherapies and modern superficial radiation therapy • Electronic surface brachytherapy	B	I, II	23,34,42,43,46,62,88,89
	C	II, III	90-92
Laser therapy	С	II	74,93,94

ALA, Aminolevulinic acid; BCC, basal cell carcinoma; 5-FU, 5-fluorouracil; MAL, methylaminolevulinate.

MANAGING PATIENTS WITH METASTATIC AND ADVANCED BASAL CELL CARCINOMA

Table XI. Recommendations for managing locally advanced or metastatic BCC

Multidisciplinary consultation and smoothened inhibitors are recommended for patients with metastatic BCC. If treatment of metastatic BCC with smoothened inhibitors is not feasible, platinum-based chemotherapy or best supportive care is recommended.

If surgery and radiation therapy are contraindicated or inappropriate for the treatment of locally advanced BCC, or if residual tumor persists following surgery and/or radiation therapy and further surgery and radiation therapy are contraindicated or inappropriate, systemic therapy with a smoothened inhibitor should be considered.

Patients with advanced disease should be provided with or referred for best supportive and palliative care, to optimize symptom management and maximize quality of life.

BCC, Basal cell carcinoma.

Table XII. Level of evidence and strength of recommendations for the management of metastatic BCC

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence	References	
Treatment with SMO inhibitors • Metastatic and Locally advanced BCC • Gorlin syndrome	A	I, II	107-111,113,114	
	B	I	115	
Platinum-based chemotherapy for metastatic BCC Palliative care	C	III	106	
	C	III	Expert opinion	

BCC, Basal cell carcinoma; SMO, smoothened.

Until recently, no approved therapy was available for metastatic BCC, and studies were limited to case reports and series using primarily platinum-based chemotherapeutic agents. ¹⁰⁶ In 2012, Sekulic et al, reported an objective response rate of 30% among 33 patients with metastatic BCC treated with vismodegib, a smoothened (SMO) inhibitor targeted at the hedgehog pathway, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. ¹⁰⁷ After 12 months of additional follow-up, the objective response rate increased to 33%. ¹⁰⁸ Although all the responses were partial, the majority of patients (73%) experienced tumor shrinkage, with a median duration of objective response of 7.6 months. Similar findings were reported in the Safety Events in



Vismodegib (STEVIE) trial, in which an overall response rate of 37.9% was found among 29 patients with metastatic BCC.¹⁰⁹ Oral vismodegib has been approved by the US Food and Drug Administration as the first systemic therapy for metastatic BCC.

Few other treatment options are available for patients with metastatic BCC. When metastatic disease is limited to the regional lymph node basin, surgery and/or radiation therapy remain the most appropriate treatment, when possible. For patients with distant metastases, multidisciplinary consultation is recommended to consider systemic therapy with hedgehog pathway inhibitors. If this is not feasible, platinum-based chemotherapy may be considered. Patients with advanced disease should also be provided with or referred to best supportive and palliative care to optimize symptom management and maximize quality of life.

Locally destructive tumors, which are typically associated with long delays in presentation, are encountered more often than metastatic BCC and may pose a significant therapeutic dilemma. Although surgery and radiation therapy remain the criterion standard of therapy, curative treatment may be associated with substantial morbidity. In the study by Sekulic et al, the efficacy of vismodegib was also evaluated in patients with locally advanced BCC. 107 Patients had at least 1 tumor 10 mm or larger in diameter that was considered inoperable or inappropriate for surgery in the opinion of a specialist in MMS, head and neck surgery, or plastic surgery. Inoperable or inappropriate for surgery was defined as either (1) the recurrence of BCC after 2 or more surgical procedures and an expectation that curative resection would be unlikely, or (2) substantial morbidity or deformity anticipated from surgery. In the cohort of 63 patients with locally advanced BCC, the objective response rate was 43%, with complete responses in 13 patients (21%) and a median duration of response of 7.6 months. After 12 months of additional follow-up, the objective response rate increased to nearly 48%, with a median duration of response of 9.5 months. 108 However, drug toxicity was substantial, with serious adverse events reported in 26 patients (25%). Higher response rates among 453 patients with locally advanced BCC were reported in the STEVIE trial, with an overall response rate of 66.7%.109 Notably, 180 of 499 patients in the STEVIE trial (36%) discontinued treatment because of adverse events, 108 (22%) were recorded as having serious adverse events, and among 31 deaths during the trial, 21 were the result of adverse events.

Routine adverse events that patients find troublesome include muscle spasms and arthralgias, alopecia, and dysgeusia often culminating in weight loss. Thirteen patients (12%) discontinued the study because of adverse events and 7 patients (1 with metastatic and 6 with locally advanced disease) died, though the relationship between vismodegib and the deaths was unknown.

Comparable findings were more recently reported with use of another SMO inhibitor, sonidegib, in patients with locally advanced BCC.110 At the 12-month analysis of the BCC Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT) trial, response rates of 44% to 58% overall were found in patients with locally advanced BCC and 8% to 17% in patients with metastatic BCC.¹¹¹ There is initial evidence that patients resistant to one SMO inhibitor may be resistant to another.¹¹² Although the same limitations regarding adverse events and drug resistance apply, SMO inhibitors may be considered for patients with nevoid BCC (Gorlin) syndrome with excessively numerous or aggressive BCCs.

For localized BCC, the overwhelming majority of tumors are readily treated with local treatment modalities, including surgery, radiation therapy, and topical therapy. If surgery and radiation therapy are contraindicated or inappropriate for the treatment of locally advanced tumors, or if residual tumor persists following surgery and/or radiation therapy and further surgery and radiation therapy are contraindicated or inappropriate, multidisciplinary consultation is advised



to consider systemic therapy with a hedgehog pathway inhibitor. It is acknowledged by the work group that locally advanced, inoperable, inappropriate, and substantial morbidity or deformity from surgery are subjective and highly operator-dependent terms. Therefore, multidisciplinary consultation is strongly encouraged.

Referenzen aus Leitlinien

- 17. Codazzi D, Van Der Velden J, Carminati M, et al. Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management. J Plast Surg Hand Surg. 2014;48(1):38-43.
- 24. Silverman MK, Kopf AW, Grin CM, Bart RS, Levenstein MJ. Recurrence rates of treated basal cell carcinomas. Part 2: curettage-electrodesiccation. J Dermatol Surg Oncol. 1991; 17(9):720-726.
- 31. Chren MM, Sahay AP, Bertenthal DS, Sen S, Landefeld CS. Quality-of-life outcomes of treatments for cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. J Invest Dermatol. 2007;127(6):1351-1357.
- 32. van Loo E, Mosterd K, Krekels GA, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for basal cell carcinoma of the face: a randomised clinical trial with 10 year follow-up. Eur J Cancer. 2014;50(17):3011-3020.
- 33. Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9447): 1766-1772.
- 34. Avril MF, Auperin A, Margulis A, et al. Basal cell carcinoma of the face: surgery or radiotherapy? Results of a randomized study. Br J Cancer. 1997;76(1):100-106.
- 35. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, et al. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 2007;143(9):1131-1136. 36. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Dermatol Surg. 2007;33(5):579-587.
- 37. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, et al. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22(11):1302-1311.
- 38. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, et al. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. J Am Acad Dermatol. 2013;69(2):280-287.
- 39. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al. Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):96-105.
- 40. Gulleth Y, Goldberg N, Silverman RP, Gastman BR. What is the best surgical margin for a basal cell carcinoma: a meta-analysis of the literature. Plast Reconstr Surg. 2010;126(4):1222-1231.
- 41. Thissen MR, Nieman FH, Ideler AH, Berretty PJ, Neumann HA. Cosmetic results of cryosurgery versus surgical excision for primary uncomplicated basal cell carcinomas of the head and neck. Dermatol Surg. 2000;26(8):759-764.
- 42. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Long-term recurrence rates in previously untreated (primary) basal cell carcinoma: implications for patient follow-up. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15(3): 315-328.
- 43. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. J Dermatol Surg Oncol. 1989;15(4):424-431.
- 44. Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):91-95.
- 45. Spencer JM. Pilot study of imiquimod 5% cream as adjunctive therapy to curettage and electrodesiccation for nodular basal cell carcinoma. Dermatol Surg. 2006;32(1):63-69.
- 46. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(1):CD003412.
- 47. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, et al. Fractionated 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy vs. Surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008; 159(4):864-870.
- 48. Unlu RE, Altun S, Kerem M, Koc MN. Is it really necessary to make wide excisions for basal cell carcinoma treatment? J Craniofac Surg. 2009;20(6):1989-1991.
- 49. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, et al. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. Lancet Oncol. 2008; 9(12):1149-1156.
- 50. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. Dermatol Surg. 2009;35(9): 1349-1354.
- 51. Mohs FE. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg. 1941;42(2):279-295.
- 52. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the nose; a microscopically controlled method. Arch Surg. 1946;53: 327-344.
- 53. Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. Arch Dermatol. 1974;110(2): 231-232. 54. Tromovitch TA, Stegman SJ. Microscopie-controlled excision of cutaneous tumors: chemosurgery, fresh tissue technique. Cancer. 1978;41(2):653-658.
- 55. Ebede TL, Lee EH, Dusza SW, Busam KJ, Nehal KS. Clinical value of paraffin sections in association with Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. Dermatol Surg. 2012;38(10):1631-1638.
- 56. American Academy of Dermatology. Appropriate uses of paraffin sections in association with Mohs micrographic surgery; 2014.

 Available at:
- https://www.aad.org/Forms/Policies/Uploads/PS/PS%20Appropriate%20Uses%20of%20Paraffin%20Sections%20in%20As sociation%20with%20Mohs%20Mircographic%20Surgery.pdf. Accessed February 1, 2017.
- 57. Knox JM, Lyles TW, Shapiro EM, Martin RD. Curettage and electrodesiccation in the treatment of skin cancer. Arch Dermatol. 1960;82:197-204.



- 58. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. J Am Acad Dermatol. 1983;8(4):496-503.
- 60. Basset-Seguin N, Ibbotson SH, Emtestam L, et al. Topical methyl aminolaevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. Eur J Dermatol. 2008;18(5):547-553.
- 61. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. Br J Dermatol. 2001;144(4): 832-840.
- 62. Hall VL, Leppard BJ, McGill J, Kesseler ME, White JE, Goodwin P. Treatment of basal-cell carcinoma: comparison of radiotherapy and cryotherapy. Clin Radiol. 1986;37(1): 33-34.
- 63. Mallon É, Dawber R. Cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. Assessment of one and two freeze-thaw cycle schedules. Dermatol Surg. 1996;22(10):854-858.
- 64. Arits AH, Mosterd K, Essers BA, et al. Photodynamic therapy versus topical imiquimod versus topical fluorouracil for treatment of superficial basal-cell carcinoma: a single blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2013;14(7):647-654.
- 65. Ezughah FI, Dawe RS, Ibbotson SH, Fleming CJ. A randomized parallel study to assess the safety and efficacy of two different dosing regimens of 5% imiquimod in the treatment of superficial basal cell carcinoma. J Dermatolog Treat. 2008; 19(2):111-117.
- 66. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, et al. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2007;57(4): 616-621.
- 67. Schulze HJ, Cribier B, Requena L, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from a randomized vehicle-controlled phase III study in Europe. Br J Dermatol. 2005;152(5):939-947.
- 68. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stamponé P, Owens M. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. J Am Acad Dermatol. 2004;50(5): 722-733
- 69. Geisse JK, Rich P, Pandya A, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol. 2002;47(3):390-398.
- 70. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. Br J Dermatol. 2002;147(6):1227-1236.
- 71. Marks R, Gebauer K, Shumack S, et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. J Am Acad Dermatol. 2001;44(5):807-813.
- 72. Shumack S, Robinson J, Kossard S, et al. Efficacy of topical 5% imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. Arch Dermatol. 2002;138(9):1165-1171.
- 73. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol. 1999;41(6):1002-1007.
- 74. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. Br J Dermatol. 2012;167(4):733-756.
- 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.
- 76. Roozeboom MH, Arits AH, Mosterd K, et al. Three-year follow-up results of photodynamic therapy vs. Imiquimod vs. fluorouracil for treatment of superficial basal cell carcinoma: a single-blind, noninferiority, randomized controlled trial. J Invest Dermatol. 2016;136(8):1568-1574.
- 77. Kuijpers DI, Thissen MR, Thissen CA, Neumann MH. Similar effectiveness of methyl aminolevulinate and 5-aminolevulinate in topical photodynamic therapy for nodular basal cell carcinoma. J Drugs Dermatol. 2006;5(7):642-645.
- 78. Romagosa R, Saap L, Givens M, et al. A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. Dermatol Surg. 2000;26(4):338-340.
- 79. Miller BH, Shavin JS, Cognetta A, et al. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. J Am Acad Dermatol. 1997;36(1):72-77.
- 80. Soler AM, Angell-Petersen E, Warloe T, et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid with dimethylsulfoxide and ethylendiaminetetraacetic acid: a comparison of two light sources. Photochem Photobiol. 2000;71(6):724-729.
- 81. Osiecka B, Jurczyszyn K, Ziolkowski P. The application of Levulan-based photodynamic therapy with imiquimod in the treatment of recurrent basal cell carcinoma. Med Sci Monit. 2012;18(2):PI5-PI9.
- 82. de Vijlder HC, Sterenborg HJ, Neumann HA, Robinson DJ, de Haas ER. Light fractionation significantly improves the response of superficial basal cell carcinoma to aminolaevulinic acid photodynamic therapy: five-year follow-up of a randomized, prospective trial. Acta Derm Venereol. 2012; 92(6):641-647.
- 83. Schleier P, Berndt A, Kolossa S, Zenk W, Hyckel P, Schultze-Mosgau S. Comparison of aminolevulinic acid (ALA)-thermogel-PDT with methyl-ALA-thermogel-PDT in basal cell carcinoma. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2007; 4(3):197-
- 84. Apalla Z, Sotiriou E, Chovarda E, Lefaki I, Devliotou-Panagiotidou D, Ioannides D. Skin cancer: preventive photodynamic therapy in patients with face and scalp cancerization. A randomized placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2010:162(1):171-175.
- 85. Jambusaria-Pahlajani A, Kanetsky PA, Karia PS, et al. Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system. JAMA Dermatol. 2013;149(4):402-410.
- 86. Wang H, Xu Y, Shi J, Gao X, Geng L. Photodynamic therapy in the treatment of basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2015;31(1):44-53.
- 87. Foley P, Freeman M, Menter A, et al. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. Int J Dermatol. 2009;48(11):1236-1245.
- 88. Ashby MA, Smith J, Ainslie J, McEwan L. Treatment of nonmelanoma skin cancer at a large Australian center. Cancer. 1989;63(9):1863-1871.



- 89. 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.
- 90. Bhatnagar A. Nonmelanoma skin cancer treated with electronic brachytherapy: results at 1 year. Brachytherapy. 2013; 12(2):134-140.
- 91. 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.
- 92. Ballester-Sanchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. J Contemp Brachytherapy. 2016;8(1): 48-55.
- 93. Smucler R, Vlk M. Combination of Er:YAG laser and photodynamic therapy in the treatment of nodular basal cell carcinoma. Lasers Surg Med. 2008;40(2):153-158.
- 94. Tran HT, Lee RA, Oganesyan G, Jiang SB. Single treatment of non-melanoma skin cancers using a pulsed-dye laser with stacked pulses. Lasers Surg Med. 2012;44(6):459-467.
- 106. Moeholt K, Aagaard H, Pfeiffer P, Hansen O. Platinum-based cytotoxic therapy in basal cell carcinomada review of the literature. Acta Oncol. 1996;35(6):677-682.
- 107. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366(23):2171-2179.
- 108. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. J Am Acad Dermatol. 2015;72(6):1021-1026.e1028.
- 109. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):729-736.
- 110. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):716-728.
- 111. Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, et al. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): a phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2016;75(1):113-125.e115.
- 112. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang AL. An Investigatorinitiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. Clin Cancer Res. 2016;22(6):1325-1329.
- 113. Chang AL, Solomon JA, Hainsworth JD, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. J Am Acad Dermatol. 2014;70(1):60-69.
- 114. Jacobsen AA, Aldahan AS, Hughes OB, Shah VV, Strasswimmer J. Hedgehog pathway inhibitor therapy for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of interventional studies. JAMA Dermatol. 2016;152(7):816-824.
- 115. Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. N Engl J Med. 2012;366(23):2180-2188.



4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 6 of 12, June 2020) am 11.06.2020

#	Suchfrage
#1	[mh "Basal Cell Carcinoma"] OR [mh "Basal Cell Neoplasms"]
#2	[mh "Skin Cancer"]
#3	(rodent NEAR/3 ulcer*):ti,ab,kw OR (basaliom*):ti,ab,kw
#4	(basal NEAR/3 cell*):ti,ab,kw OR (basocellular*):ti,ab,kw OR (skin):ti
#5	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan* OR Epithelioma*):ti,ab,kw
#6	#4 AND #5
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
#8	#7 with Cochrane Library publication date Between Jun 2015 and Jun 2020

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Basal Cell[mh] OR Neoplasms, Basal Cell[mh]
2	(Rodent[Title/Abstract] AND ulcer*[Title/Abstract]) OR (basaliom*[Title/Abstract])
3	(Basal[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract]) OR (basocellular*[Title/Abstract])
4	(skin[Title/Abstract]) AND (nonmelanoma*[Title/Abstract] OR non-melanoma*[Title/Abstract])
5	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
6	(#3 OR #4) AND #5
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliography[tiab] OR



	OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) 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 (((((((((((((((((((((((((((((((((
9	(#8) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.06.2020

#	Suchfrage
1	Carcinoma, Basal Cell[mh] OR Neoplasms, Basal Cell[mh] OR Skin Neoplasms[Mesh Major Topic]
2	(Rodent[Title/Abstract] AND ulcer*[Title/Abstract]) OR (basaliom*[Title/Abstract])
3	(Basal[Title/Abstract] AND cell*[Title/Abstract]) OR (basocellular*[Title/Abstract] OR skin*[Title])
4	((((((((((((((((((((((((((((((((((((((
5	#3 AND #4
6	#1 OR #2 OR #5
7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	(#7) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])



Referenzen

- 1. **Bichakjian CK, Armstrong A, Baum C, Bordeaux J, Brown M, Busam KJ, et al.** Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2018;78:540-559.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Sonidegib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-348/2018-08-02 Geltende-Fassung Sonidegib D-338.pdf.
- 3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. August 2016 Vismodegib [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 09.06.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-219/2016-08-04 Geltende-Fassung Vismodegib D-213.pdf.
- 4. **Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, et al.** Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary quidelines. Eur J Cancer 2019;118:10-34.

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

2020-B-146

Kontaktdaten

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei "Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden."? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

"Lokal-fortgeschrittene" Basalzellkarzinome (IfBCC) sind eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen. Standard bei Patienten, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen, ist die systemische Therapie mit einem Hedgehog-Inhibitor. Bei Patienten mit Rezidiv oder Refraktärität keine zugelassene Therapieoption.

Behandlungsstandard bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden, ist Best Supportive Care.

Stand des Wissens

Unter "lokal-fortgeschrittenen" Basalzellkarzinomen (lfBCC) versteht man eine Untergruppe von Tumoren, die aufgrund ihrer Ausdehnung und insbesondere ihres destruierenden Tiefenwachstums eines interdisziplinären Therapiekonzepts bedürfen. Hierbei handelt es sich um Tumore, bei denen nach klinischer Diagnosestellung, erfolgter Primäroperation zur Diagnosesicherung oder ggf. erfolgloser Nachresektion und nach Einholung organ- bzw. fachspezifischer, insbesondere chirurgischer Expertise (interdisziplinäres Tumorboard) eine Komplettresektion (R0) nicht sicher erzielt werden kann, z.B. weil vital oder funktionell wichtige Strukturen betroffen sind.

Mit Vismodegib und Sonidegib sind zwei Inhibitoren des Hedgehog-Signalübertragungswegs für die Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom zugelassen, die für eine kurative Operation oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen. Basis von Zulassung und Nutzenbewertung waren für Vismodegib zwei nicht-randomisierte Studien, bei Sonidegib eine randomisierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Dosierungen (200 vs 800 mg). Die Remissionsrate liegen bei 60-65%, das progressionsfreie Überleben bei 12-22 Monaten. Wesentliches Behandlungsziel bei diesen Patienten ist eine Rückbildung der belastenden, oft entstellenden Krankheitssymptome. Nebenwirkungen sind unter Hedgehog-Inhibitoren häufig.

Die Zahl der pro Jahr in Deutschland für die Therapie mit Hedgehog-Inhibitoren geschätzten

Stand: 18.05.2020

Kontaktdaten

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden.

Patientenzahlen wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung auf 150 – 350 geschätzt.

Wenn also bereits eine systemische Therapie mit einem Hedghog-Inhibitor eingeleitet worden war, impliziert dies, dass alle lokalen Therapiemaßnahmen (OP, Strahlentherapie) sowie die Systemtherapie mit einem Hedgehog-Inhibitor ausgeschöpft worden sind und weiterer Therapiebedarf besteht.

Für diese Situation existiert derzeit keine zugelassene Therapieoption. Aufgrund der vielversprechenden Daten mit den Immuncheckpoint-Inhibitoren wird hier in den letzten Jahren zunehmend eine off-label Therapie mit in Erwägung gezogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden" die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Nein

Literatur

- AWMF S2k Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut, Update 2018. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-021.html
- 2. Sekulic A, Migden MR, Oro AE et al.: Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 366:2171-2179, 2012. DOI: 10.1056/NEJMoa1113713
- 3. Basset-Seguin N, Hauschild A, Grob JJ et al.: Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. Lancet Oncol 16:729-736, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70198-1
- 4. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N et al.: Long-term Safety and Efficacy of Vismodegib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma: Final Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. BMC Cancer 17:332, 2017, DOI: 10.1186/s12885-017-3286-5
- 5. Dreno B, Kunstfeld R, Hauschild A et al.: Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): a randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 18:404-412, 2017. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30072-4
- Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al: Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 16:716-728, 2015. DOI: 10.1016/S1470-

Stand: 18.05.2020

Kontaktdaten

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie (ADO) der DKG (Deutsche Krebsgesellschaft)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden.

2045(15)70100-2

- 7. Lear JT, Migden MR, Lewis KD et al.: Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. J Eur Acad Dermatol Venereol 32:372-381, 2018. DOI: 10.1111/jdv.14542
- 8. Choi FD, Kraus CN, Elsensohn AN et al.: Programmed cell death 1 protein and programmed death-ligand 1 inhibitors in the treatment of non-melanoma skin cancer: A systematic review. J Am Acad Dermatol 82: 440-459, 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.077

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

2020-B-146

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 07.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei "Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden."? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Einen Behandlungsstandard nach Versagen einer Hedgehog-Inhibitor Therapie gibt es nicht (1). Diese Patienten gelten bereits als nicht mehr sinnvoll operabel und bestrahlbar und es gibt keine zugelassenen Therapieoptionen. Chemotherapien können bei Basalzellkarzinomen zwar zu einem Ansprechen führen (Ansprechrate zwischen 20 und 60 %), bei allerdings nur sehr kurzer Ansprechdauer von 2–3 Monaten und ohne nachgewiesenen Effekt auf das Überleben (1). Erste publizierte Patientenfälle sowie eine erste klinische Studie mit 16 Patienten (2) zeigen eine Aktivität von PD-1-Antikörpern auch für diese Tumorentität. Eine aktuelle Studie mit insgesamt 130 Patienten in dieser Indikation hat alle Patienten rekrutiert, Ergebnisse liegen jedoch noch nicht vor (NCT03132636; EudraCT2016-003122-16; R2810-ONC-1620). Die aktuelle Versorgungspraxis ist anhand der Daten eine Krankenkassenanfrage zur Übernahme der Kosten für eine PD-1-Antikörpertherapie.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden" die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Letztlich entscheidet der klinische Zustand des Patienten über die gewählte Therapie. Hier werden vor allem Tumorlast und ECOG berücksichtigt. Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung werden palliativ betreut (Best Supportive Care), Patienten in gutem klinischen Zustand werden wenn möglich eine PD-1-Antikörpertherapie erhalten.

Literatur

- 1. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C et al.: Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer 2019; 118: 10-34.
- 2. Chang ALS, Tran DC, Cannon JGD et al.: Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study. J Am Acad Dermatol 2019; 80: 564-566.