

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kutanen Plattenepithelkarzinom (mcSCC) oder mit lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (lacSCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	90
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	106
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	106
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	118
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	118
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	122
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	123
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	124

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien	13
Tabelle 3-2: Klassifikation von cSCC nach vertikaler Tumordicke und der Metastasierungsraten	21
Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von cSCC gemäß AJCC / UICC (8. Edition)	21
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des cSCC gemäß TNM-Klassifikation	24
Tabelle 3-5: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des fortgeschrittenen cSCC	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland	30
Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem cSCC in Deutschland	31
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	35
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-11: Relevante Therapieoptionen im Rahmen von BSC	52
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten relevanter Therapieoptionen im Rahmen von BSC	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	85
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	90
Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung	107
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	119
Tabelle 3-22: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans	121

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 123

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen hinter dem Ohr vor und während der Behandlung mit Cemiplimab	19
Abbildung 2: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen am Hals vor und während der Behandlung mit Cemiplimab	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
acSCC	Fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Haut (advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AK	Aktinische Keratose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BPM	Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands e.V.
BSC	Best-Supportive-Care
CC	Komplikation und Komorbidität (complication and comorbidity)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLcr	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CPD	Cyclobutan-Pyrimidin-Dimere
cSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	Computertomographie
DCR	Danish Cancer Registry
DDD	Defined Daily Dose
DeCOG	Dermatologic Cooperative Oncology Group
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppe (diagnosis related groups)
EB	Epidermolysis bullosa
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EV	Lewandowsky-Lutz-Dysplasie (Epidermodysplasia verruciformis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNSCC	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (head and neck squamous-cell carcinoma)
HPV	Humanes Papillomvirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
laSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
mcSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
MKC	Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCR	Netherlands Cancer Registry
NMSC	Nicht-melanotisches Hautkarzinom (non-melanoma skin cancer)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OCA	Okulokutaner Albinismus (oculocutaneous albinism)
OP	Operation
PD-1	Programmierter Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein 1)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
RT	Strahlentherapie (radiotherapy)

Abkürzung	Bedeutung
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions)
SCC	Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumour Node Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (upper limit of normal)
UVA	Ultraviolette A-Licht
UVB	Ultraviolette B-Licht
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XP	Xeroderma pigmentosum
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse 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 G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde Cemiplimab (LIBTAYO®) am 28.06.2019 durch die Europäische Kommission europaweit zugelassen (EK 2019). Die zugelassene Indikation lautet wie folgt: „LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.“ (Sanofi 2019).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Cemiplimab wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 24.05.2018 wie folgt festgelegt (G-BA 2018):

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

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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 24. Mai 2018 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-050 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt (G-BA 2018). Der G-BA hat als Ergebnis dieser Beratung für das Anwendungsgebiet von Cemiplimab folgende ZVT bestimmt:

A) Für Patienten, die noch keine medikamentöse Vorthherapie erhalten haben:

- Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

B) Für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist:

- Best-Supportive-Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Für Patienten mit metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mcSCC) oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, lacSCC), die für eine kurative OP oder kurative Strahlentherapie (radiotherapy, RT) nicht in Betracht kommen, gibt es aktuell keine zugelassenen systemischen Therapieoptionen. Jedoch kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Reihe unterschiedlicher systemischer, antineoplastischer Therapien mit lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz zur Anwendung, die keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Die jeweils geeignetste Behandlungsoption wird dabei patientenindividuell durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs am 24.05.2018 für die Patientenpopulation A folgende Therapieoptionen für die systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes eingeschlossen:

- 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien
- u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab
- Immuntherapeutika

Der G-BA führt als Begründung zur festgelegten ZVT aus, dass trotz genannter Therapieempfehlungen in den Leitlinien keine Therapieoption als Standardtherapie zu benennen ist, die einer anderen Therapieoption regelhaft in der Versorgung vorzuziehen wäre. Der G-BA weist weiter darauf hin, dass die Wahl des eingesetzten Komparators im vorliegenden Dossier zu begründen ist. Zudem wurde die Monotherapie mit Cisplatin explizit für das Anwendungsgebiet von Cemiplimab ausgeschlossen (G-BA 2018).

Die in der klinischen Praxis angewendeten Arzneimittel beinhalten im Wesentlichen verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zu denen bisher aber keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden konnten. Diese beinhalten die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Publierte Fallberichte schlagen zudem Therapieansätze mit den Wirkstoffen Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab

und Atezolizumab vor (Blum 2018; Chang 2016; Chen 2018; Day 2017; Degache 2018; Miller 2017; Ravulapati 2017; Ribero 2017; Robert 2019; Tran 2017). Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für den Einsatz einer bestimmten der vorstehend genannten systemischen Therapieansätze, wird die für den jeweiligen Patienten als am geeignetsten erachtete Behandlungsoption individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Für Patienten mit fortgeschrittenem, kutanen Plattenepithelkarzinom, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (Patientenpopulation B), kommt gemäß dem Beratungsgespräch mit dem G-BA nur noch BSC als ZVT in Betracht (G-BA 2018). Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil dieser Patienten bisher nur mit den Mono- und Polychemotherapien behandelt wurde, die bis zu diesem Zeitpunkt in den meisten Fällen noch als einzige medikamentöse Therapiemöglichkeiten angesehen wurden.

Gemäß aktuellen Fallberichten zeigt der Einsatz von Immuntherapeutika bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC vielversprechende Ergebnisse und es existiert eine starke biologische Rationale für die Therapie mit neuartigen Immun-Checkpoint-Inhibitoren (Ribero 2017). Blum et al. (2018) betonen das hohe Potenzial der Programmierter Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab und erste Ergebnisse zeigen den positiven klinischen Effekt sowie die gute Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten mit mcSCC (Blum 2018; Degache 2018). Miller et al. (2017) haben im Rahmen von Therapieversuchen mit einer Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab das hohe Potenzial von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit mcSCC feststellen können (Miller 2017).

Auch nach einschlägiger Meinung führender klinischer Experten ersetzt die Therapie mit Immuntherapeutika in der klinischen Praxis zunehmend die klassischen platinhaltigen Therapieoptionen sowie Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab. Neben den ersten vielversprechenden Erfahrungswerten hinsichtlich der Wirksamkeit wird auch die bessere Verträglichkeit der Immuntherapeutika als wichtiges Argument genannt (Robert 2019).

Aufgrund der vorgenannten Fallberichte sowie der Einschätzungen der medizinischen Experten sieht Sanofi für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die Behandlung mit Immuntherapeutika als geeignetere Therapieoption an, als eine Versorgung lediglich mit BSC. Dies führt zu einer Teilung der medikamentös vorbehandelten Patientengruppe B in Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen (Patientenpopulation B1) und Patienten, die tatsächlich nur noch mit BSC behandelt werden können (Patientenpopulation B2). Die Evidenz aus veröffentlichten Fallbeispielen (Blum 2018; Chang 2016; Miller 2017; Ribero 2017; Robert 2019) und die publizierten Studienergebnisse mit Cemiplimab (Migden 2018) zeigen, dass Patienten, die nur mit den bisher üblichen Therapieoptionen behandelt wurden, durch die neu eingesetzten Immuntherapeutika im Anwendungsgebiet von Cemiplimab eine zusätzliche, vielversprechende Therapiemöglichkeit haben. Eine Übersicht über die relevanten Patientengruppen hinsichtlich der Vergleichstherapie wird in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Teilanwendungsgebiete und zweckmäßige Vergleichstherapien

Benennung der Teilanwendungsgebiete im Dossier	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Therapie nach Maßgabe des Arztes: • 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien • u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab • Immuntherapeutika
B) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Unterscheidung in B1 und B2
B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Therapie nach Maßgabe des Arztes: • 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien • u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab • Immuntherapeutika
B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	BSC

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für diesen Abschnitt wurde die Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA mit der Vorgangsnummer 2018-B-050 herangezogen (G-BA 2018). Weitere Informationen zum Zulassungszeitpunkt sowie das Anwendungsgebiet von Cemiplimab sind der Fachinformation von Cemiplimab entnommen (Sanofi 2019).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Langversion 1.0 - Juni 2019*. AWMF-Register Nr. 032/022OL. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_und_PEK_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.
2. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. European journal of dermatology : EJD 28 (1), S. 78–81.
3. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. JAMA Dermatology 152 (1), S. 106–108.
4. Chen A., Ali N., Boasberg P. et al. 2018. *Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab*. Journal of clinical medicine 7 (1), S. 1–8.
5. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. Journal of Immunotherapy 40 (1), S. 36–38.
6. Degache E., Crochet J., Simon N. et al. 2018. *Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 32 (7), S. 257–258.
7. Europäische Kommission (EK) 2019. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.6.2019 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "LIBTAYO - Cemiplimab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190628145113/dec_145113_de.pdf, abgerufen am: 09.07.2019.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-050*. Data on file.
9. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. 2018. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 96, S. 34–43.

10. Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. et al. 2018. *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. NEJM 379 (4), S. 341–351.
11. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade*. JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer - Version 2.2019*. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, abgerufen am: 07.06.2019.
13. Ravulapati S., Leung C., Poddar N. et al. 2017. *Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?* The American Journal of Medicine 130 (5), S. e207-e208.
14. Ribero S., Stucci L. S., Daniels G. A. et al. 2017. *Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence?* Curr Opin Oncol 29 (2), S. 129–135.
15. Robert C., Migden M. R., Peris K. et al. 2019. *Unlocking the Potential of Immuno-Oncology in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Checkpoint Blockade*. European Medical Journey (EMJ) 7 (Suppl 1), S. 2–10.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.
17. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. 2015. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline*. European Journal of Cancer 51 (14), S. 1–19.
18. Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. *Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. JAMA Dermatology 153 (1), S. 92–94.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition und Krankheitsbeschreibung

Plattenepithelkarzinome (auch Spinaliome; squamous cell carcinoma, SCC) sind Malignitäten der Haut und Schleimhäute, die sich aus dem Plattenepithel entwickeln. Besonders häufig

betreffene Körperstellen sind Haut, Lippen, Mund, Speiseröhre, Harnwege, Prostata, Lunge, Vagina und Zervix. Zu den häufigsten Arten des SCC gehören u.a. das kutane Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC) und das Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich (head and neck SCC, HNSCC) (Yan 2011). Gemäß ICD 10 ist das cSCC unter C44 klassifiziert („Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“).

Das cSCC zählt zusammen mit dem Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma, BCC) zu den häufigsten Formen des Hautkrebses (Christenson LJ 2005; Revenga Arranz 2004; Vries 2012). Zur Abgrenzung vom malignen Melanom (schwarzer Hautkrebs) wird das cSCC in der Literatur unter dem Begriff „nicht-melanotisches Hautkarzinom“ (non-melanoma skin cancer, NMSC) geführt (Lomas 2012). Dabei gilt das cSCC nach dem BCC als die zweithäufigste Form des NMSC (Brougham, N. D. L. S. 2012; Stratigos 2015). Allerdings weist das cSCC gegenüber dem BCC eine deutlich höhere Metastasierungsrate und eine höhere Mortalität auf (Clayman 2005; Stratigos 2015; Vries 2012).

cSCC sind bösartige Tumore, die durch atypische und pleomorphe Keratinozyten der Haut oder der Hautanhangsgebilde gekennzeichnet sind (Stratigos 2015). cSCC entstehen aus der Epidermis und können sich über die Dermis in tiefere Bereiche ausdehnen (Yanofsky 2011). Es wird angenommen, dass ein cSCC über einen mehrstufigen Prozess entsteht, wobei Keratinozyten im Laufe der Zeit neue phänotypische Eigenschaften annehmen können, was zu einem zunehmend aggressiveren Verhalten des Tumors führen kann (Chen 2013). Obwohl ein cSCC auch de novo entstehen kann, bildet es sich häufig aus Präkanzerosen, wie aktinischer Keratose oder Morbus Bowen, die ebenfalls durch das Vorhandensein von atypischen Keratinozyten gekennzeichnet sind (Boukamp 2005; Stratigos 2015). Für bis zu 20 % der Fälle aktinischer Keratosen und 3 % bis 5 % der Morbus Bowen-Fälle wird berichtet, dass sie sich in ein cSCC umwandeln (Chen 2013).

Durch das Fortschreiten der Erkrankung können die Karzinome von der Haut in benachbartes Gewebe übergehen und dort regionale Lymphknoten befallen sowie fernere Körperbereiche wie Muskeln, Knochen und Knorpelgewebe zerstören (Berens 2017; Stratigos 2015).

Risikofaktoren für die Entstehung eines cSCC

Der wichtigste Risikofaktor zur Entstehung des cSCC ist die kumulative UV-Strahlung im Laufe des Lebens, wobei ultraviolettes A- (315 – 400 nm) (UVA) und B-Licht (280 – 315 nm) (UVB) für die Haut am schädlichsten sind (Vries 2012). Daher tritt das cSCC vermehrt an chronisch sonnenexponierten Bereichen wie Gesicht (insbesondere Lippe, Ohr, Nase, Wange, Augenlid) und Handrücken auf (Revenga Arranz 2004). UV-Strahlung bewirkt u.a. die Induktion von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren (CPD) und Pyrimidin-Photoprodukten, die kanzerogene Eigenschaften aufweisen. Des Weiteren kann die UV-Strahlung zur Veränderung der Genaktivität in Keratinozyten führen, wodurch betroffene Zellen veränderte Apoptose-Eigenschaften aufweisen. Zusätzlich kann es durch UV-Strahlung zur Beeinträchtigung von

DNA-Reparaturmechanismen kommen, was zu einem gehäuften Auftreten von Mutationen führen kann (Chen 2013; Gurudutt 2011).

Neben der kumulativen UV-Strahlung werden folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines cSCC in der einschlägigen Literatur benannt (Breuninger 2008; Chen 2013; Gurudutt 2011; Nguyen 2002; Stratigos 2015):

- Endogene Ursachen
 - Hauttyp I und II nach Fitzpatrick (Fitzpatrick 1988) (keltischer und nordischer Typ, z. B. helle oder sonnenempfindliche Haut, blaue Augen, blond, rothaarig, Sommersprossen)
 - Präkanzerosen, wie aktinische Keratose oder Morbus Bowen
 - Chronische Wunden und Entzündungen wie Ulcera crurum, Verbrennungen, Narben, lichenoiden Erkrankungen und bullöse Dermatosen
 - Viruserkrankungen wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Humane Papillomvirus (HPV)
 - Höheres Alter
 - Genetische Faktoren:
 - Gendefekte wie die Lewandowsky-Lutz-Dysplasie (Epidermodysplasia verruciformis, EV) und die Epidermolysis bullosa (EB)
 - Variationen in den MC1R Genen
 - Erbkrankheiten wie Xeroderma pigmentosum (XP)
 - Okulokutaner Albinismus (oculocutaneous albinism, OCA)
- Exogene Ursachen
 - Strahlentherapie (radiotherapy, RT)
 - Geografische Lage (z. B. Australien vs. USA vs. Deutschland)
 - Exposition gegenüber chemischen Substanzen (z. B. Arsen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe)
 - Rauchen
 - Therapeutische Mittel:
 - Immunsuppression (z. B. im Rahmen allogener Organtransplantationen)
 - Therapie von immunvermittelten oder onkologischen Erkrankungen, wie z. B. Lymphome oder Leukämie
 - BRAF Inhibitoren

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Das Risiko für die Entstehung von cSCC hängt sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht ab. In Mitteleuropa liegt das mittlere Patientenalter derzeit bei etwa 70 Jahren. Männer sind dabei zwei- bis dreimal so häufig betroffen wie Frauen (Breuninger 2008; Karia 2013; Wiser 2016). Zudem sind bei beiden Geschlechtern die stärksten Inzidenzsteigerungen im Alter von 60 bis 90 Jahren festzustellen (Veit 2015).

Das Robert Koch-Institut gibt für Deutschland ein mittleres Erkrankungsalter für Männer zwischen 70 und 74 Jahren und für Frauen zwischen 75 und 79 Jahren an (RKI 2004). Auch Rudolph et al. (2015) berichten für Deutschland ein mittleres Erkrankungsalter von 75 Jahren über beide Geschlechter hinweg (Rudolph 2015). Für die Bundesländer Schleswig-Holstein und Saarland wurden für die männliche Bevölkerung zwischen den Jahren 2008 und 2010 etwa doppelt so hohe Inzidenzraten für das cSCC wie bei der weiblichen Bevölkerung festgestellt (Eisemann 2014).

Auch in demografisch vergleichbaren Ländern können ähnliche Ergebnisse festgestellt werden. So wurden basierend auf dem Netherlands Cancer Registry (NCR) alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzraten in den Niederlanden zwischen 1989 und 2008 dokumentiert. Dabei wurde eine 1,5-fache altersadjustierte Inzidenzrate bei Männern im Vergleich zu Frauen festgestellt. In Bezug auf das Alter waren etwa zwei Drittel der registrierten Neuerkrankten älter als 70 Jahre (Hollestein 2012).

Klinische Symptome und Klassifikation des cSCC

Das cSCC kann in seinem Erscheinungsbild stark variieren, aber die meisten cSCC treten normalerweise als schuppige oder krustige Plaques oder Knoten mit roter, entzündeter Basis auf. Die betroffenen Hautstellen sind meist empfindlich, aber kleinere cSCC sind in der Regel nicht schmerzhaft (BAD 2015).

cSCC wachsen infiltrierend und destruierend. Infiltrative cSCC können sich aus geröteten Flecken oder hyperkeratotischen Herden (aktinische Keratosen, Morbus Bowen) entwickeln. Meist handelt es sich um einen Tumor mit Krustenauflagerung oder mit Ulzerationen (Breuninger 2008).

Invasive cSCC bestehen aus atypischen epithelialen Tumorzellformationen, die über die Epidermis hinaus in die unterliegende Dermis reichen. Die Zellen neigen wie die Zellen des Stratum spinosum der Epidermis zur Verhornung und es bilden sich Hornperlen (Breuninger 2008).

Die Auswirkungen des cSCC werden im Gesundheitswesen weit unterschätzt (Stratigos 2015). cSCC können durch umfangreiche Gewebeerstörungen in Muskeln, Knochen und Knorpelgeweben gekennzeichnet sein (Berens 2017). Ferner führt die Erkrankung bei den meisten Patienten zu starken äußerlichen Entstellungen in den betroffenen Körperregionen. Da das cSCC meistens im Gesicht und seltener auf dem Handrücken auftritt, ist durch die

deutlichen Entstellungen auch die Lebensqualität der Erkrankten stark beeinträchtigt. Neben physischen und psychischen Einschränkungen klagen Patienten häufig über Benachteiligungen im sozialen Umfeld (Arunachalam 2011). Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen zum einen die äußerlichen Auswirkungen des fortgeschrittenen cSCC anhand von Patienten-Fotografien vor der Behandlung mit Cemiplimab im Rahmen der Phase II Studie R2810-ONC-1540 (Baseline). Durch die deutlich sichtbaren Läsionen und Ulzerationen im Gesicht werden auch die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie die damit verbundenen psychischen Auswirkungen nachvollziehbar. Zum anderen wird der deutliche Rückgang der Läsionen unter der Therapie mit Cemiplimab sichtbar.

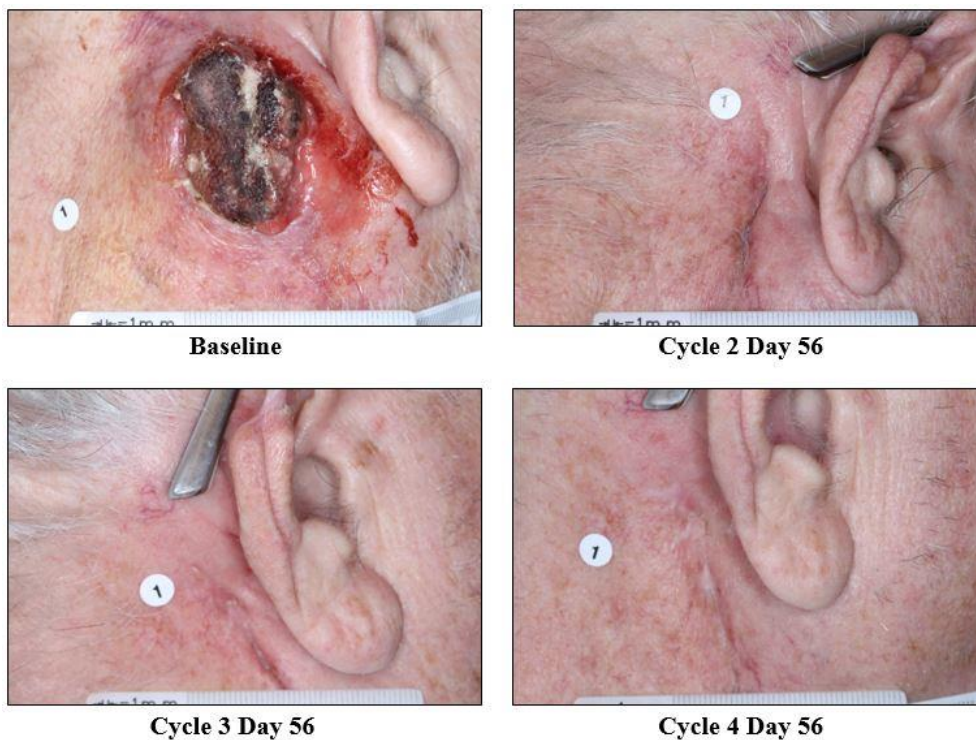


Abbildung 1: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen hinter dem Ohr vor und während der Behandlung mit Cemiplimab

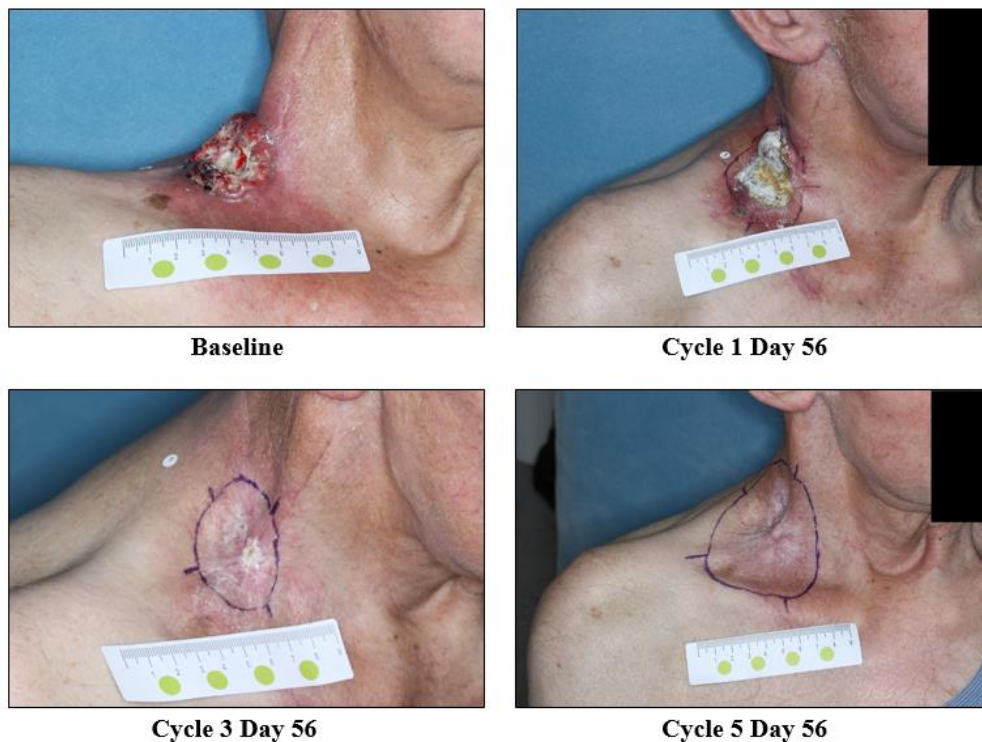


Abbildung 2: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen am Hals vor und während der Behandlung mit Cemiplimab

Die WHO teilt das cSCC in fünf histologische Subtypen ein (Breuninger 2008):

1. Spindelzelliges cSCC
2. Akantholytisches (pseudoglanduläres) cSCC
3. Verruköses cSCC (u.a. Epithelioma cuniculatum, die orale floride Papillomatose und die Riesencondylomata)
4. cSCC mit Hornbildung
5. Lymphoepitheliomartiges cSCC

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) ergänzt zudem in der Leitlinie zum Plattenepithelkarzinom der Haut eine weitere Form des cSCC, die noch nicht in der internationalen Klassifikation der WHO aufgenommen wurde: Das desmoplastische SCC mit hohem Stromaanteil und schmalen Zellsträngen, das ausgeprägt infiltrativ, manchmal auch perineural oder perivaskulär wächst und mit einer sehr hohen Rezidiv- (ca. 25 %) und Metastasierungspotenz (ca. 10 %) vom Kollektiv der gewöhnlichen SCC abzutrennen ist (AWMF 2019).

Brantsch et al. (2008) klassifiziert das cSCC wiederum nach der vertikalen Tumordicke und dem Metastasierungsgrad (Brantsch 2008) (vgl. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Klassifikation von cSCC nach vertikaler Tumordicke und der Metastasierungsraten

	Tumormerkmale	Metastasierungsraten
No risk (T1)	vertikale Tumordicke ≤ 2 mm	0 %
Low Risk (T2) ^a	vertikale Tumordicke 2,01 – 6 mm	4 %
High risk (T3) ^a	vertikale Tumordicke > 6 mm	16 %
a: erhöhtes Risiko der Metastasierung für T2 und T3: Immunsuppression des Patienten, Lokalisation Ohr, Entdifferenzierung oder desmoplastischer Typ Quelle: (Brantsch 2008; Breuninger 2013)		

Die „Tumour Node Metastasis“ (TNM) – Klassifikation für NMSC von dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) sowie die „Union for International Cancer Control“ (UICC) berücksichtigt die Beschaffenheit der einzelnen Tumore sowie den Metastasierungsgrad und die Beteiligung von regionalen Lymphknoten (vgl. Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: TNM-Klassifikation von cSCC gemäß AJCC / UICC (8. Edition)

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
<i>T-Klassifikation</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion ^a
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/ Knochenmarksinvasion
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebrealen Foramens bis zum Epiduralraum
<i>N-Klassifikation</i>	
NX	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralen Lymphknoten, > 3 cm bis max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, alle max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung ^b
<i>M-Klassifikation</i>	
M0	keine Fernmetastasen vorhanden
M1	Fernmetastasen vorhanden
a: "tiefe Invasion" ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder > 6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors). b: Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen. Quelle: (AWMF 2019; Cañueto 2017; Liu 2018)	

Natürlicher Verlauf des cSCC

Die Entwicklung von cSCC in situ (intraepitheliale Neoplasie) beginnt histologisch mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien. Kommen diese nur herdförmig vor, so wird der Befund als aktinische Keratose bzw. aktinische Cheilitis eingeordnet. Durchsetzen diese Veränderungen die gesamte Epidermis, so wird der Befund als Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom) oder Erythroplasie Queyrat (Übergangsschleimhäute) bezeichnet (Breuninger 2008; Gurudutt 2011).

Unbehandelt kann das superfizielle cSCC in die Tiefe der Haut sowie über die oberflächlich sichtbaren Tumorgrenzen hinaus wachsen und Tumorausläufer in tieferen Gewebeschichten wie Knochen oder Knorpel bilden. Zudem können durch eine späte Diagnose auch regionale Lymphgefäße betroffen sein (Gurudutt 2011). Mit fortschreitender Progression des cSCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und/oder Entstellung kommen. Das lacSCC weist eine deutlich schlechtere Prognose als das superfizielle cSCC auf. Lokal fortgeschrittene Tumore sind unter Umständen nicht mehr operabel (Burton 2016; Cranmer 2010).

Diagnose des cSCC

Bei Verdacht auf ein cSCC sollte eine sorgfältige Untersuchung der gesamten Haut sowie eine Palpation und/oder Ultraschalluntersuchung der regionalen Lymphknoten erfolgen. Zudem sollte eine histologische Bestätigung entweder durch Feinnadelpunktion oder durch offene Lymphknotenbiopsie erfolgen (Stratigos 2015).

Eine Unterscheidung zwischen einem frühinvasiven cSCC und einer hyperkeratotischen aktinischen Keratose ist allein aufgrund des klinischen Bildes oft nicht möglich, sodass eine histologische Untersuchung oder eine primäre Therapie wie bei Vorliegen eines SCC erforderlich sein kann. Dies gilt insbesondere für Patientengruppen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko (AWMF 2019).

Die gesicherte Diagnose eines cSCC erfolgt durch die histologische Untersuchung von Biopsiematerial. Dabei basiert die Untersuchung je nach Größe des Tumors und dem therapeutischen Ansatz auf einer Inzisionsbiopsie, Exzisionsbiopsie oder therapeutischen Exzision (Breuninger 2008). Untersucht werden der histologische Subtyp (d.h. akantholytisch, spindelförmig, verrukös oder desmoplastisch), der Grad der Differenzierung (gut differenziert, mäßig differenziert, schlecht differenziert oder undifferenziert), die Tumortiefe (maximaler vertikaler Tumordurchmesser in mm), der Grad der dermalen Invasion (Clark-Level) sowie das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von perineuraler, lymphatischer oder vaskulärer Invasion (Stratigos 2015).

Neben der klinischen Untersuchung des Lymphabstromgebietes wird bei cSCC ab einer Tumordicke von mehr als 2 mm eine Ausbreitungsdiagnostik in Form einer Lymphknotenultraschalluntersuchung zur Abklärung einer Lymphknotenmetastasierung empfohlen. Bei infiltrierend und destruierend wachsenden Karzinomen ist zudem eine Diagnostik mittels Computertomographie (CT) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig (Parikh 2014). Bei klinischem Verdacht auf eine Fernmetastasierung werden individuell die üblichen organspezifischen Untersuchungen (z. B. Röntgen-Thorax oder Computertomographie) durchgeführt (Breuninger 2008).

Da das cSCC im frühen Stadium leicht zu therapieren ist und Metastasen eine deutlich schlechtere Prognose haben, kann ein frühes Erkennen potentiell lebensrettend sein. Daher sollten Ärzte bei Fehlen der entsprechenden klinischen Fähigkeiten eine Überweisung der Patienten zu einem Dermatologen in Betracht ziehen (Alam 2001).

Progression der Erkrankung

Bei Fortschreiten der Erkrankung kann es beim cSCC auch zur Ausbildung von Metastasen kommen. Die Progression des cSCC wird dabei anhand der TNM-Klassifikation nach AJCC und UICC bestimmt (vergleiche Tabelle 3-3) (AWMF 2019; Cañueto 2017; Liu 2018). Kontraindikationen für eine OP und/oder RT können durch die Größe oder Lokalisation des cSCC, des Gesundheitszustandes und etwaiger Vorbehandlungen des Patienten entstehen oder wenn eine Gefährdung strahlensensibler Organe, Nerven oder Gefäße besteht.

Das Progressionsrisiko für cSCC variiert je nach Lokalisation, Ätiologie und Charakteristika der Läsion zwischen 4 % und 7 % innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose. Metastasen treten dabei bei etwa 4 % der Patienten auf und lokale Rezidive bei etwa 3 % der Patienten (Brantsch 2008). Bei etwa 85 % der Rezidive sind regionale Lymphknoten beteiligt, gefolgt von Fernmetastasen in Lunge, Leber, Gehirn, Haut und Knochen (Stratigos 2015). Läsionen an Wange, Ohrmuschel, Schläfe, Stirn, vorderer Kopfhaut und postaurikulärem Bereich neigen zur Metastasierung in die Ohrspeicheldrüse und die Lymphknoten der Stufe II (Gurudutt 2011). Das Vorhandensein von Metastasen ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden (Burton 2016; Cranmer 2010; Stratigos 2015).

Gemäß der TNM-Klassifikation nach AJCC und UICC wird die Progression der Erkrankung in fünf Stadien unterteilt. Dabei wird neben der Größe des Tumors auch die Ausbreitung auf regionale Lymphknoten sowie der Metastasierungsgrad berücksichtigt (vgl. Tabelle 3-4). Weitere prädiktive Faktoren für die Progression und das Überleben unter cSCC sind die Tumordicke, die Tumordifferenzierung, das desmoplastische Wachstum sowie die Immunsuppression (Eigentler 2017).

Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des cSCC gemäß TNM-Klassifikation

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Quelle: (AWMF 2019; Cañueto 2017; Liu 2018)			

Therapiemöglichkeiten

Die vollständige chirurgische Exzision mit topografisch zugeordneter histopathologischer Kontrolle der Schnittränder (mikroskopisch kontrollierte Chirurgie, MKC) stellt die Therapie der ersten Wahl für das lokale cSCC dar, sofern diese medizinisch vertretbar und weder mit erheblichen funktionellen noch ästhetischen Beeinträchtigungen verbunden ist. Bei lokal nicht in sano resezierbaren Tumoren oder inoperablen Patienten sollte wiederum die Strahlentherapie als Behandlungsmethode der ersten Wahl durchgeführt werden. Alternative Therapiemöglichkeiten sind die Kryotherapie, Kürettage mit Elektrodesikkation, Lasertherapie, Flachexzision und fotodynamische Therapie. Diese sind jedoch der Behandlung des multiplen oder superfiziellen cSCC vorbehalten (AWMF 2019; Breuninger 2008).

In der Mehrheit der cSCC-Fälle ist die Prognose gut. Bei vollständiger Resektion wird eine Fünfjahres-Heilungsrate von mehr als 90 % berichtet (Schmults 2013). Wenn die initiale Resektion des Tumors unvollständig ist, ist die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens eines cSCC höher. Rezidive treten meist lokal auf. Etwa 75 % der Rezidive treten innerhalb von zwei Jahren und 95 % innerhalb von fünf Jahren nach der Erstdiagnose auf (Brantsch 2008).

Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC gibt es derzeit weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten. Es existiert bis dato kein Arzneimittel, das speziell für die Behandlung des fortgeschrittenen cSCC zugelassen ist. Somit hat auch der G-BA im Anwendungsgebiet von Cemiplimab bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Wirkstoff im

Rahmen einer frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet. Dementsprechend und aufgrund des hohen und bisher ungedeckten medizinischen Bedarfs wird leitlinienübergreifend die Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC im Rahmen von klinischen Studien empfohlen (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Da diese jedoch ebenfalls nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen, werden in der klinischen Praxis auch Therapeutika mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz verabreicht. Diese sind zwar nicht explizit bei cSCC zugelassen, aber deren Einsatz erscheint aufgrund ihres Wirkmechanismus aus pathophysiologischen Überlegungen heraus sinnvoll und die Arzneimittel haben sich auf experimenteller Basis durchaus bewährt (Blum 2018; Chang 2016).

Die in der klinischen Praxis angewendeten Arzneimittel beinhalten verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit EGFR- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zu denen bisher aber keine klare Empfehlung ausgesprochen werden konnte. Diese beinhalten die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Publierte Fallberichte schlagen zudem Therapieansätze mit den Wirkstoffen Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab und Atezolizumab vor (Blum 2018; Chang 2016; Chen 2018; Day 2017; Degache 2018; Miller 2017; Ravulapati 2017; Ribero 2017; Robert 2019; Tran 2017). Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für den Einsatz einer bestimmten der vorstehend genannten systemischen Therapieansätze, wird die für den jeweiligen Patienten als am geeignetsten erachtete Behandlungsoption individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt.

Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, bei denen die Krebserkrankung trotz vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und eine lebensverlängernde bzw. kurative antineoplastische Therapie mit neuartigen Arzneimitteln keine Option mehr ist, kommt nur noch eine Therapie im Rahmen von BSC in Betracht. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2018). Dabei wird BSC in Abhängigkeit von patientenindividuellen Gegebenheiten und Symptomatik durchgeführt und lässt sich in der Regel nicht durch die Nennung einzelner Behandlungsoptionen abschließend definieren. Die im Anwendungsgebiet von Cemiplimab zur Verfügung stehenden Optionen werden in diesem Nutzenbewertungsdossier in detaillierter Form dargestellt. Im Rahmen von BSC kommen im Anwendungsgebiet von Cemiplimab demnach als Therapieoptionen in Betracht: Maßnahmen zur Schmerzlinderung (Schmerztherapie), zum Wundmanagement und zur körperlichen Unterstützung bei Funktionseinschränkungen nach operativen Eingriffen, sowie eine Psychotherapie bei psychischen Beschwerden, eine palliative Operation oder auch eine palliative Strahlentherapie.

Gemäß dem Anwendungsgebiet ist Cemiplimab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, indiziert. Zusammenfassend ist für die relevante Patientenpopulation daher zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnis keine Therapiemöglichkeit mit ausreichender Evidenz empfohlen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 gezeigt, weist das fortgeschrittene cSCC eine deutlich schlechtere Prognose als das superfizielle cSCC auf. Neben umfangreichen Gewebeerstörungen in Muskeln, Knorpeln und Knochen führt die Erkrankung bei fortschreitender Progression häufig auch zu starken äußerlichen Entstellungen in den betroffenen Körperregionen (Burton 2016; Cranmer 2010). Diese Vorgänge können zudem zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten führen. Neben physischen und psychischen Einschränkungen kann auch eine Benachteiligung im sozialen Umfeld festgestellt werden (Arunachalam 2011; Clayman 2005). Zudem weist das cSCC eine deutlich höhere Metastasierungsrate und eine höhere Mortalität auf als das BCC (Clayman 2005; Stratigos 2015; Vries 2012). Bei etwa 85 % der Rezidive sind regionale Lymphknoten beteiligt, gefolgt von Fernmetastasen in Lunge, Leber, Gehirn, Haut und Knochen (Stratigos 2015). Das Vorhandensein von Metastasen ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden (Burton 2016; Cranmer 2010; Stratigos 2015).

Der therapeutische Bedarf für Patienten mit fortgeschrittene cSCC ist sehr groß. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie (Langversion 1.0) „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gibt es für diese Patienten derzeit weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten. Aus diesem Grund wird die systemische Therapie von mcSCC im Rahmen von klinischen Studien empfohlen, da die derzeitige Evidenzlage unzureichend ist (AWMF 2019; NCCN 2018; Stratigos 2015). Auch die Chemo- und Strahlentherapie als etablierte Therapiemöglichkeit für das lokoregionäre cSCC weisen nur eine eingeschränkte Wirksamkeit bei Patienten mit lokal aggressivem oder systemischen cSCC auf (Al-Rohil 2016). Zudem werden gemäß dem Anwendungsgebiet von Cemiplimab nur Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, berücksichtigt.

Im Gegensatz zum Ansatz des lokal aggressiven und metastasierten BCC, bei dem ein personalisierter Therapieansatz mit dem Hedgehog-Inhibitor Vismodegib inzwischen weit verbreitet ist, gibt es derzeit keine gezielte Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit cSCC im breiten Einsatz (Al-Rohil 2016). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, werden in der klinischen Praxis verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt, zu denen bisher aber keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden konnten (Al-Rohil 2016; Ribero 2017).

Erste vielversprechende Studienergebnisse und publizierte Fallberichte sowie aktuelle Meinungen medizinischer Fachexperten betonen die Chancen und die potentielle Überlegenheit neuartiger Therapieoptionen bei der Behandlung des fortgeschrittenen cSCC (Blum 2018; Chang 2016; Ribero 2017; Robert 2019). Tumore mit hoher Mutationslast, also einer hohen Anzahl somatischer Mutationen, produzieren vermehrt Neoantigene. Dadurch wird ihre Immunogenität und somit ihr Ansprechen auf eine immunonkologische Therapie erhöht (Yarchoan 2017). Das cSCC weist von mehr als 100 untersuchten Tumortypen eine der höchsten Mutationslasten auf (Chalmers 2017; Pickering 2014). Damit gibt es eine starke biologische Rationale für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie z. B. Anti-PD-1-Antikörper bei fortgeschrittenem cSCC.

Mit Cemiplimab steht die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die erstmalig eine zielgerichtete Therapie der betroffenen Patienten ermöglicht. Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem signifikanten klinischen Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die Behandlung festgestellt werden (Migden 2018; Papadopoulos 2018). Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen beispielhaft die Behandlungserfolge, die unter Cemiplimab erreichbar sind, anhand eines Vorher-Nachher-Vergleichs. Dabei sind die Läsionen am Hals und hinter dem Ohr innerhalb der fünf Behandlungszyklen umfänglich zurückgegangen. Die Fotodokumentation illustriert zudem die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Erkrankung und verdeutlicht gleichzeitig den therapeutischen Bedarf, der von Cemiplimab abgedeckt wird. Außerdem zeigt Cemiplimab ein günstiges Sicherheitsprofil (Sanofi 2019).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für das im Anwendungsgebiet von Cemiplimab relevante fortgeschrittene cSCC, welches das lacSCC und das mcSCC umfasst, bestehen gravierende epidemiologische Datenlücken. Das fortgeschrittene cSCC wird bisher kaum in Studien und Publikationen zum cSCC berücksichtigt. Gründe dafür sind die Diversität des cSCC sowie die Seltenheit des fortgeschrittenen cSCC (es handelt sich mit einer Inzidenz von 0,0008 % bis 0,002 % in Deutschland (s. Tabelle 3-6) quasi um eine sogenannte „Orphan disease“), da das cSCC selber in der Regel bei rechtzeitiger Diagnose sehr gut kurativ behandelbar ist. Weiterhin mangelt es

bisher generell an einer allgemein gültigen und anerkannten Definition des lacSCC, womit überdies auch eine klare Abgrenzung vom mcSCC problematisch ist. Zudem wird das cSCC in der entsprechenden Literatur häufig nicht als eigene Entität aufgeführt, sondern lediglich zusammen mit dem BCC als NMSC berücksichtigt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das BCC mit ca. 80 % die am weitesten verbreitete Form des NMSC dargestellt. Das cSCC bildet etwa 20 % aller NMSC-Fälle ab (Eisemann 2014; Katalinic 2003).

Das fortgeschrittene cSCC gilt als eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die häufig zum Tod der Patienten führt. Die Fünfjahres-Überlebensrate für mcSCC beträgt zwischen 25 % und 50 % (Breuninger 2008; Hoch 2014). Bei Fernmetastasen liegt das mediane Überleben zudem bei weniger als zwei Jahren (Stratigos 2015). Aus diesem Grund wird durch die Angabe der Inzidenzraten der Großteil der Erkrankten berücksichtigt. Auch ist dies eine Begründung für die zu beobachtende, unzureichende Darstellung der Prävalenzen für das fortgeschrittene cSCC in der internationalen Gesundheitsberichterstattung.

In Deutschland wurden seit 1998 sowohl durch das Krebsregister im Saarland als auch durch das Krebsregister in Schleswig-Holstein Inzidenzraten für NMSC erhoben. Diese beinhalten ebenfalls spezifische Inzidenzraten für BCC und cSCC. Die Erhebungen wurden zudem zwischen 2008 und 2010 auf nationaler Ebene erweitert. Mit einer jährlichen alters- und geschlechtsadjustierten Inzidenzrate von 0,0188 % im Saarland und 0,0227 % in Schleswig-Holstein im Zeitraum von 2008 bis 2010 konnten geringfügige Differenzen zwischen den beiden Erhebungen festgestellt werden (Eisemann 2014). Dabei wurde für die Berechnung der beiden Inzidenzraten der Anteil der männlichen und weiblichen Bevölkerung im jeweiligen Bundesland berücksichtigt (Statistisches Bundesamt 2019a). Auch die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) hat eine Inzidenzrate von 0,0188 % in Deutschland erfasst (GEKID 2017). Dabei wurde ebenfalls das Verhältnis zwischen der männlichen und weiblichen Bevölkerung in Deutschland berücksichtigt (Statistisches Bundesamt 2019b). Außerdem wurde für das cSCC gemäß dem Robert Koch-Institut ein Anteil von 19 % an allen Fällen mit NMSC angenommen (RKI 2004). Rudolph et al. (2015) gehen für das cSCC sogar von einem Anteil zwischen 26,1 % und 28,1 % an allen NMSC-Fällen aus (Rudolph 2015). Rudolph et al. (2015) geben zudem eine jährliche alters- und geschlechtsadjustierte Inzidenzrate von 0,0273 – 0,0302 % an. Dies stellt die durchschnittliche Rate für 11 bzw. 14 Bundesländer Deutschlands im Jahr 2010 dar und liegt damit über den gemessenen Inzidenzraten im Saarland und in Schleswig-Holstein (Rudolph 2015). Die angegebenen Inzidenzraten sind zudem mit erhobenen Inzidenzraten in Dänemark und in den Niederlanden vergleichbar und liegen innerhalb dokumentierter Inzidenzspannen für Europa (Birch-Johansen 2010; Breuninger 2008; Derma.de 2018; Hollestein 2012; Lomas 2012) (vgl. Tabelle 3-5). Auch hier wurden für die Berechnung der Inzidenzraten länderspezifische Verhältnisse zwischen der männlichen und weiblichen Bevölkerung berücksichtigt (CBS 2017; Statistics Denmark 2018).

Die Inzidenz des cSCC in Deutschland ist in den vergangenen Jahren stetig gestiegen. So wurde gemäß den Krebsregistern im Saarland und in Schleswig-Holstein im Zeitraum von 2004 bis 2010 ein jährliches durchschnittliches Wachstum der Inzidenzraten von 6,45 % festgestellt

(Eisemann 2014). Ferner wird in der Erhebung von Krebsregistern aus 11 bzw. 14 Bundesländern Deutschlands im Zeitraum von 2006 bis 2010 ein jährlicher Anstieg der Neuerkrankungen von 3,30 % bis 8,00 % berichtet (Rudolph 2015). Auch in Dänemark und den Niederlanden wurden vergleichbare Wachstumsraten in diesem Zeitraum berichtet (Birch-Johansen 2010; Hollestein 2012). Diese Ergebnisse spiegeln sowohl den demografischen Wandel als auch das veränderte Risikoverhalten der Bevölkerung wider.

Hinsichtlich des Geschlechts sind Männer deutlich häufiger von cSCC betroffen als Frauen. Die Krebsregister im Saarland und in Schleswig-Holstein gaben für Männer seit dem Jahr 2008 etwa doppelt so hohe altersadjustierte Inzidenzraten wie für Frauen an (Eisemann 2014). Auch die GEKID hat für das Jahr 2014 etwa ein Drittel höhere Inzidenzraten für Männer registriert als für Frauen (GEKID 2017).

Tabelle 3-5: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz des fortgeschrittenen cSCC

Erkrankung	Region	Häufigkeit	Quelle
Inzidenz pro Jahr			
cSCC innerhalb der ICD-10 C44^a	Deutschland	0,0188 – 0,0278 %	GEKID 2017; Statistisches Bundesamt 2019b
cSCC	Deutschland	0,0273 – 0,0302 %	Rudolph 2015
	Deutschland (Schleswig-Holstein)	0,0227 %	Eisemann 2014; Statistisches Bundesamt 2019a
	Deutschland (Saarland)	0,0188 %	Eisemann 2014; Statistisches Bundesamt 2019a
	Niederlande	0,0247 %	CBS 2017; Hollestein 2012
	Dänemark	0,0155 %	Birch-Johansen 2010; Statistics Denmark 2018
	Mitteuropa	0,02 – 0,03 %	Breuninger 2008
	Mitteuropa	0,025 – 0,03 %	Derma.de 2018
	Europa	0,0089 – 0,0369 %	Lomas 2012
Anteil acSCC an der Gesamtinzidenz von cSCC			
acSCC	Deutschland	4 – 7 %	Brantsch 2008
Jährliche Zunahme der Inzidenz			
cSCC	Deutschland	+ 3,30 – 8,00 % pro Jahr	Rudolph 2015
	Deutschland	+ 6,45 % pro Jahr	Eisemann 2014
	Dänemark	+ 2,62 % pro Jahr	Birch-Johansen 2010
	Niederlande	+ 8,06 % pro Jahr	Hollestein 2012
acSCC	k.A.	k.A.	
a: Innerhalb der ICD-10-Klassifizierung C44 sind etwa 19 % bis 28,1 % dem cSCC zuzuordnen (RKI 2004; Rudolph 2015). acSCC: fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Haut (advanced cutaneous squamous cell carcinoma); cSCC: Plattenepithelkarzinom der Haut (cutaneous squamous cell carcinoma); k.A.: keine Angabe			

Auf Basis der in Tabelle 3-5 dargestellten Inzidenzen kann die Anzahl der Patienten in Deutschland, die an cSCC erkrankt sind, berechnet werden. Dabei werden die unterschiedlichen Inzidenzraten, die in Deutschland erhoben wurden, als Spanne berücksichtigt. Für weitere Berechnungen in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 werden jeweils die gerundeten Patientenzahlen ohne Nachkommastelle berücksichtigt. Mittels der Progressionsrate für cSCC zum fortgeschrittenen cSCC von 4,00 bis 7,00 % ergeben sich damit 521 bis 1.464 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC pro Jahr in Deutschland (vgl. Tabelle 3-6). Dabei werden zusätzlich zu den 4 % Patienten, bei denen die Erkrankung metastasiert, auch die 3 % Patienten mit einem lokalen Rezidiv berücksichtigt, welches aus Ermangelung weiterführender Quellen als Annäherung für das lacSCC angesehen wird.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland

Population	Anzahl Patienten	Quelle
Bevölkerung Deutschland insgesamt (Jahresdurchschnitt 2017)	82.792.351	Statistisches Bundesamt 2019b
Erwachsene Patienten	69.254.205	Statistisches Bundesamt 2019b
Inzidenz der Patienten mit cSCC 0,0188 % pro Jahr	13.020	Eisemann 2014; GEKID 2017; Statistisches Bundesamt 2019a Rudolph 2015
0,0302 % pro Jahr	20.915	
Erwachsene Patienten mit cSCC	13.020 – 20.915	
Progressionsrate für cSCC	4 – 7 %	Brantsch 2008
Anzahl der Patienten mit acSCC	521 – 1.464^a	
a: das entspricht, bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland, einer Inzidenzrate von 0,0008 % – 0,002 % acSCC: fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Haut (advanced cutaneous squamous cell carcinoma); cSCC: Plattenepithelkarzinom der Haut (cutaneous squamous cell carcinoma); k.A.: keine Angabe		

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Krebsregister im Saarland und in Schleswig-Holstein erheben seit 1998 Inzidenzraten für Patienten mit cSCC. Für die zukünftige Entwicklung der Patientenpopulation wurde der jährliche Zuwachs der altersadjustierten Neuerkrankungen im Zeitraum von 2004 bis 2010 berücksichtigt. Hierbei wurde ein jährlicher Anstieg der Inzidenz von 3,30 % bis 8,00 % festgestellt (Eisemann 2014; Rudolph 2015). Im Jahr 2008 wurde aufbauend auf das SCREEN-Projekt in Schleswig-Holstein aus den Jahren 2003 und 2004 ein deutschlandweites Hautkrebscreening eingeführt (DKG 2014). Dies ging auch mit einem sprunghaften Anstieg der Inzidenzraten einher, weshalb die hier dargestellte Entwicklung der Patientenpopulation als

eine Überschätzung angesehen werden können. Zusätzlich wurden jährliche Steigerungsraten der Inzidenz auf Basis des NCR in den Niederlanden und dem Danish Cancer Registry (DCR) in Dänemark berücksichtigt, da aufgrund der regionalen Bedingungen eine Vergleichbarkeit mit der deutschen Bevölkerung angenommen wird. Dabei wurde ein jährlicher Inzidenzzuwachs von 2,62 % bis 8,06 % im Zeitraum von 2003 bis 2008 dokumentiert (Birch-Johansen 2010; Hollestein 2012). Insgesamt wurde damit für den durchschnittlichen jährlichen Anstieg der Inzidenz eine untere Grenze von 2,62 % und eine obere Grenze von 8,06 % für die Entwicklung der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem cSCC angenommen. Die o.g. Progressionsrate vom cSCC zum fortgeschrittenen cSCC von 4 – 7 % wurde als konstant angesehen. Die Inzidenzen wurden ausgehend von den Patientenzahlen im Jahr 2017 bis zum Jahr 2024 extrapoliert. Dabei wurde die Anzahl der Patienten pro Jahr aufgerundet. Für die Fünfjahresprognose ergeben sich somit Patientenzahlen von 624 bis 2.519 für das Jahr 2024.

Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenpopulation mit fortgeschrittenem cSCC in Deutschland

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Min. Patienten^a	521	535	549	563	578	593	608	624
Max. Patienten^b	1.464	1.582	1.710	1.847	1.996	2.157	2.330	2.519
a: entsprechend einer jährlichen Zunahme um 2,62 % b: entsprechend einer jährlichen Zunahme um 8,06 % Max: maximale Anzahl; Min: minimale Anzahl Quelle: (Birch-Johansen 2010; Eisemann 2014; Hollestein 2012; Rudolph 2015)								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ^a
Cemiplimab (LIBTAYO®) als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen	514 – 1.602	448 – 1.397 ^b
A) Cemiplimab (LIBTAYO®) für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	339 – 1.057	296 – 922
B) Cemiplimab (LIBTAYO®) für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	175 – 545	153 – 475
B1) Cemiplimab (LIBTAYO®) für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	144 – 449	126 – 392
B2) Cemiplimab (LIBTAYO®) für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	31 – 95	27 – 83
a: Unter der Annahme, dass 87,2 % aller krankenversicherten Personen gesetzlich krankenversichert sind und kein Unterschied hinsichtlich der Erkrankungsrate zwischen privat und gesetzlich krankenversicherten Personen besteht b: Aufgrund von Rundungen in den Kalkulationen kann es bei Aufsummieren der Teilpopulationen zu Abweichungen von einem Patienten kommen.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Ausgehend von den Berechnungen in Abschnitt 3.2.3 ergeben sich 549 bis 1.710 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC für das Jahr 2019 in Deutschland (Tabelle 3-7). Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass Patienten, die aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation immunsupprimiert sind, nicht mehr für eine Therapie mit Cemiplimab in Betracht kommen. In

einer retrospektiven nicht-interventionellen Kohortenstudie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG)-Arbeitsgruppe wurden im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2011 190 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC in 24 deutschen und österreichischen Krankenhäusern ausgewertet. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass 12 (6,3 %) von den 190 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation immunsupprimiert waren (Hillen 2018). Aus diesem Grund und aus Ermangelung ergänzender Quellen wird bei der Ermittlung der Zielpopulation für Cemiplimab ein Anteil von 93,7 % Patienten mit fortgeschrittenem cSCC berücksichtigt, die für eine Therapie mit Cemiplimab in Betracht kommen. Entsprechend ergeben sich 514 bis 1.602 Patienten in der Zielpopulation.

Die aktuellste Erhebung der GKV-Versicherten in Deutschland stammt aus dem Jahr 2018 (BMG 2018). Demnach wurden für das Jahr 2017 72,23 Millionen GKV-Versicherte dokumentiert. Anhand der Fortschreibung des im Rahmen des Mikrozensus erhobenen Bevölkerungsstands in Deutschland wird für das Jahr 2017 ein Bevölkerungsstand von 82,79 Millionen Einwohner angegeben (Statistisches Bundesamt 2019b). Somit ergibt sich für das Jahr 2017 ein Anteil der GKV-Versicherten von 87,2 %. Basierend auf der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation folgt daraus eine Spanne von 448 bis 1.397 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird zudem gemäß dem Beratungsgespräch mit dem G-BA in zwei Subpopulationen untergliedert (G-BA 2018). Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, wird eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes empfohlen (Population A). Neben verschiedenen althergebrachten Behandlungsansätzen (z. B. 5-Fluorouracil und platinhaltigen Therapien (s. Abschnitt 3.1.2) beinhaltet dies zunehmend auch die Therapie mit modernen Immuntherapeutika wie Nivolumab und Pembrolizumab. In der Phase II Studie R2810-ONC-1540 entfiel auf diese Population A ein Patientenanteil von 66 % (Regeneron 2019). Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (Population B), kommt gemäß dem Beratungsgespräch mit dem G-BA nur noch BSC in Betracht (G-BA 2018). Auf diese Population B entfiel in der Phase II Studie R2810-ONC-1540 ein Patientenanteil von 34 % (Regeneron 2019). Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass ein wesentlicher Teil der Population B bisher hauptsächlich mit den gängigen Mono- und Polychemotherapien vorbehandelt wurde. Erste vielversprechende Studienergebnisse und publizierte Fallberichte sowie aktuelle Aussagen medizinischer Fachexperten betonen jedoch die Chancen und die potentielle Überlegenheit neuartiger Therapieoptionen bei der Behandlung vom fortgeschrittenen cSCC (Blum 2018; Chang 2016; Ribero 2017; Robert 2019). Dazu zählen insbesondere die Therapien mit den neuartigen Immun-Checkpoint-Inhibitoren, die somit eine sinnvolle und vielversprechende Therapieoption für einen beträchtlichen Teil dieser Patienten darstellen. Aus klinischen Überlegungen heraus erscheint es zweckmäßig anzunehmen, dass der Anteil der Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, anhand des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Status näherungsweise bestimmt

werden kann. Entsprechend wird für Patienten mit einem ECOG Status von 0 oder 1 angenommen, dass diese Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen (Population B1). Gemäß der retrospektiven nicht-interventionellen Kohortenstudie der DeCOG-Arbeitsgruppe wurde für 99 von 120 Patienten (82,5 %), für die ein ECOG Status verfügbar war, ein Wert von 0 oder 1 berichtet. Für die übrigen 21 Patienten (17,5 %) wurde ein ECOG Status von mindestens 2 berichtet (Hillen 2018). Daher wird davon ausgegangen, dass 17,5 % der Patienten in der Population B lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen und für diese Patienten daher BSC die angemessene Behandlung darstellt (Population B2).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cemiplimab (LIBTAYO®)	A) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben.	Nicht quantifizierbar	296 – 922
Cemiplimab (LIBTAYO®)	B1) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen.	Nicht quantifizierbar	126 – 392

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 berechneten Inzidenzen für das Jahr 2019 erkrankten jedes Jahr 549 bis 1.710 Personen in Deutschland am fortgeschrittenen cSCC. Nach Abzug der immunsupprimierten Patienten aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation (6,3 %) wurden 514 bis 1.602 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC berücksichtigt (Hillen 2018). Daraus ergeben sich 448 bis 1.397 erkrankte GKV-Versicherte in der Zielpopulation. Für diese Patienten kommen aufgrund der Progression der Erkrankung die kurative OP und kurative RT als Therapieoption nicht mehr in Betracht. Sowohl für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, als auch für den Großteil der Patienten, bei denen die Krebserkrankung trotz vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, wird mit Cemiplimab eine neue Behandlungsalternative angeboten. Dabei wird davon ausgegangen, dass gemäß der Phase II Studie R2810-ONC-1540 66 % der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (Regeneron 2019). Dies entspricht 296 bis 922 Patienten in der GKV (Population A). Die Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, werden weiterhin anhand des ECOG Status in zwei Subpopulationen untergliedert. Entsprechend wird für Patienten mit einem

ECOG Status von 0 oder 1 angenommen, dass diese Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen (Population B1). Gemäß der retrospektiven nicht-interventionellen Kohortenstudie der DeCOG-Arbeitsgruppe entspricht dies einem Anteil von 82,5 % an den Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist (Hillen 2018). Daraus ergeben sich 126 bis 392 Patienten in der GKV. Patienten mit einem ECOG Status von mindestens 2 kommen wiederum lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht (Population B2). Gemäß der Auswertung der DeCOG-Gruppe entspricht dies einem Anteil von 17,5 % und damit 27 bis 83 Patienten in der GKV (Hillen 2018).

Für die Populationen A und B1 wird aufgrund der in Modul 4.3 dargestellten Ergebnisse davon ausgegangen, dass die GKV-Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, die weder für eine kurative OP noch für eine kurative RT in Frage kommen, von einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen profitieren. Bei Patienten, die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen (Population B2), wird aufgrund mangelnder Studienergebnisse von keinem Zusatznutzen ausgegangen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Informationen und Daten sind relevante Publikationen zum NMSC sowie zum cSCC. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche am 27.05.2019 durchgeführt. Zusätzlich wurde eine umfassende orientierende

Literaturrecherche für aktuelle epidemiologische Daten und Leitlinien am 27.05.2019 auf PubMed/MEDLINE durchgeführt.

Die Suchbegriffe waren: „SCC“, „cutaneous SCC“, „advanced cSCC“, „locally advanced cSCC“ und „metastatic cSCC“.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert:

- National Comprehensive Cancer Network, Squamous Cell Skin Cancer, Version 2.2019 (NCCN 2018)
- Leitlinie im Auftrag der ADO der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, Langversion 1.0 – Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Juni 2019 (AWMF 2019)
- Stratigos, European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin, 2015 (Stratigos 2015)
- Kim, Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma, 2018 (Kim, John Y S 2018)
- Healthcare Improvement Scotland (HIS), SIGN 140 - Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma, 2014 (HIS 2014)

Weiterhin wurden Informationen und Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bmg.bund.de), des statistischen Bundesamts (www.destatis.de), und des G-BA (www.g-ba.de) herangezogen. Die Informationen wurden bis zum 27.05.2019 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alam M. und Ratner D. 2001. *Cutaneous squamous-cell carcinoma*. The New England journal of medicine 344 (13), S. 975–983.
2. Al-Rohil R. N., Tarasen A. J., Carlson J. A. et al. 2016. *Evaluation of 122 advanced-stage cutaneous squamous cell carcinomas by comprehensive genomic profiling opens the door for new routes to targeted therapies*. Cancer 122 (2), S. 249–257.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019. *S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut: Langversion 1.0 - Juni 2019*. AWMF-Register Nr. 032/022OL. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/LL_Aktinische_Keratosen_und_PEK_Langversion_1.0.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.

4. Arunachalam D., Thirumoorthy A., Devi S. et al. 2011. *Quality of life in cancer patients with disfigurement due to cancer and its treatments*. Indian Journal of Palliative Care 17 (3), S. 184–190.
5. Berens A. M., Akkina S. R. und Patel S. A. 2017. *Complications in facial Mohs defect reconstruction*. Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery 25 (4), S. 258–264.
6. Birch-Johansen F., Jensen A., Mortensen L. et al. 2010. *Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women*. International Journal of Cancer 127 (9), S. 2190–2198.
7. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. European journal of dermatology : EJD 28 (1), S. 78–81.
8. Boukamp P. 2005. *Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression?* Carcinogenesis 26 (10), S. 1657–1667.
9. Brantsch K. D., Meisner C., Schonfisch B. et al. 2008. *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. The Lancet. Oncology 9 (8), S. 713–720.
10. Breuninger H., Bootz F., Hauschild A. et al. 2008. *Short German guidelines: Squamous cell carcinoma*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 6, S. S5-S8.
11. Breuninger H., Eigentler T., Bootz F. et al. 2013. *S2k Kurzleitlinie – Plattenepithelkarzinom der Haut: Version 3/2012*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 11 (3), S. 39–47.
12. British Association of Dermatologists (BAD) 2015. *Squamous Cell Carcioma*. Verfügbar unter: <http://www.bad.org.uk/library-media/documents/Squamous%20Cell%20Carcinoma%20Updated%20Jan%202012%20-%20Lay%20reviewed%20Dec%202011.pdf>, abgerufen am: 14.06.2018.
13. Brougham, N. D. L. S., Dennett E. R., Cameron R. et al. 2012. *The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors*. Journal of surgical oncology 106 (7), S. 811–815.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2018. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2017*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017_2.pdf, abgerufen am: 13.02.2019.
15. Burton K. A., Ashack K. A. und Khachemoune A. 2016. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease*. American journal of clinical dermatology 17 (5), S. 491–508.

16. Cañueto J. und Román-Curto C. 2017. *Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer*. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition) 108 (9), S. 818–826.
17. Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS) 2017. *Population, households and population dynamics; from 1899: Statistics Netherlands*. Verfügbar unter: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLLEN&PA=37556ENG&D1=0-44,53-60&D2=1,11,21,31,41,51,61,71,81,91,101&LA=EN&HDR=G1&STB=T&VW=T>, abgerufen am: 25.06.2018.
18. Chalmers Z. R., Connelly C. F., Fabrizio D. et al. 2017. *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. Genome medicine 9 (34), S. 1–14.
19. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. JAMA Dermatology 152 (1), S. 106–108.
20. Chen A., Ali N., Boasberg P. et al. 2018. *Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab*. Journal of clinical medicine 7 (1), S. 1–8.
21. Chen A. C., Halliday G. M. und Damian D. L. 2013. *Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention*. Pathology 45 (3), S. 331–341.
22. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM et al. 2005. *Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years*. JAMA 294 (6), S. 681–690.
23. Clayman G. L., Lee J. J., Holsinger F. C. et al. 2005. *Mortality risk from squamous cell skin cancer*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (4), S. 759–765.
24. Cranmer L. D., Engelhardt C. und Morgan S. S. 2010. *Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*. The oncologist 15 (12), S. 1320–1328.
25. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. Journal of Immunotherapy 40 (1), S. 36–38.
26. Degache E., Crochet J., Simon N. et al. 2018. *Major response to pembrolizumab in two patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 32 (7), S. 257–258.
27. Derma.de 2018. *Leitlinie: Plattenepithelkarzinom der Haut einschließlich des Unterlippenrotes und der Augenlider (Spinaliom, Stachelzellkarzinom): Die "Leitlinien" der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen e.V.* Verfügbar unter: <http://www.derma.de/de/daten/leitlinien/leitlinien/plattenepithelkarzinom/>, abgerufen am: 22.02.2018.

28. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. *S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs: Langversion 1.1*. AWMF Registernummer: 032/052OL. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-052OL_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_2014-04.pdf, abgerufen am: 13.02.2019.
29. Eigentler T. K., Leiter U., Häfner H.-M. et al. 2017. *Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study*. Journal of Investigative Dermatology 137 (11), S. 2309–2315.
30. Eisemann N., Waldmann A., Geller A. C. et al. 2014. *Non-Melanoma Skin Cancer Incidence and Impact of Skin Cancer Screening on Incidence*. Journal of Investigative Dermatology 134 (1), S. 43–50.
31. Fitzpatrick T. B. 1988. *The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI*. Arch Dermatol 124 (6), S. 869–871.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-050*. Data on file.
33. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2017. *Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C44 Sonstige Tumoren der Haut*. Verfügbar unter: http://www.gekid.de/Atlas/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C44&Year_from=2011&Year_to=2014&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on, abgerufen am: 25.06.2018.
34. Gurudutt V. V. und Genden E. M. 2011. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*. Journal of skin cancer 2011, S. 1–10.
35. Healthcare Improvement Scotland (HIS) 2014. *SIGN 140 - Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma: A national clinical guideline*. Verfügbar unter: <http://www.sign.ac.uk/assets/sign140.pdf>, abgerufen am: 22.02.2018.
36. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. 2018. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 96, S. 34–43.
37. Hoch S., Franke N., Katabi N. et al. 2014. *The Value of Elective Parotidectomy in Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin of the Head*. Anticancer Research 34 (1), S. 2433–2436.
38. Hollestein L. M., Vries E. de und Nijsten T. 2012. *Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: Increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989–2008*. European Journal of Cancer 48 (13), S. 2046–2053.
39. Karia P. S., Han J. und Schmults C. D. 2013. *Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012*. Journal of the American Academy of Dermatology 68 (6), S. 957–966.

40. Katalinic A., Kunze U. und Schäfer T. 2003. *Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)*. British Journal of Dermatology 149 (6), S. 1200–1206.
41. Kim, John Y S, Kozlow J. H., Mittal B. et al. 2018. *Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma*. Journal of the American Academy of Dermatology 78 (3), S. 560–578.
42. Liu J., Ebrahimi A., Low T.-H. H. et al. 2018. *Predictive value of the 8th edition American Joint Commission Cancer (AJCC) nodal staging system for patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. Journal of surgical oncology 117 (4), S. 765–772.
43. Lomas A., Leonardi-Bee J. und Bath-Hextall F. 2012. *A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer*. The British journal of dermatology 166 (5), S. 1069–1080.
44. Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. et al. 2018. *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. The New England journal of medicine (NEJM) 379 (4), S. 341–351.
45. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade*. JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer - Version 2.2019*. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, abgerufen am: 07.06.2019.
47. Nguyen P., Vin-Christian K., Ming M. E. et al. 2002. *Aggressive squamous cell carcinomas in persons infected with the human immunodeficiency virus*. Archives of dermatology 138 (6), S. 758–763.
48. Papadopoulos K. P., Owonikoko T. K., Johnson M. et al. 2018. *Cemiplimab (REGN2810): A fully human anti-PD-1 monoclonal antibody for patients with unresectable locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC)—Initial safety and efficacy from expansion cohorts (ECs) of phase I study*. Journal of Clinical Oncology 36 (5_suppl), S. 195.
49. Parikh S., Patel V. und Ratner D. 2014. *Advances in the management of cutaneous squamous cell carcinoma*. F1000Prime Reports 6, S. 1–8.
50. Pickering C. R., Zhou J. H., Lee J. J. et al. 2014. *Mutational landscape of aggressive cutaneous squamous cell carcinoma*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 20 (24), S. 6582–6592.
51. Ravulapati S., Leung C., Poddar N. et al. 2017. *Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?* The American Journal of Medicine 130 (5), S. e207-e208.

52. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2019. *Zusatzanalysen R2810-ONC-1540*. Data on file.
53. Revenga Arranz F., Paricio Rubio, J F, Mar Vazquez Salvado, Ma et al. 2004. *Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 18 (2), S. 137–141.
54. Ribero S., Stucci L. S., Daniels G. A. et al. 2017. *Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence?* Curr Opin Oncol 29 (2), S. 129–135.
55. Robert C., Migden M. R., Peris K. et al. 2019. *Unlocking the Potential of Immuno-Oncology in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Checkpoint Blockade*. European Medical Journey (EMJ) 7 (Suppl 1), S. 2–10.
56. Robert Koch-Institut (RKI) 2004. *Hautkrebs*. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 1 (22), S. 1–38.
57. Rudolph C., Schnoor M., Eisemann N. et al. 2015. *Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010*. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 13 (8), S. 788–797.
58. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.
59. Schmults C. D., Karia P. S., Carter J. B. et al. 2013. *Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: A 10-year, single-institution cohort study*. JAMA Dermatology 149 (5), S. 541–547.
60. Statistics Denmark 2018. *Population at the first day of the quarter by time and sex*. Verfügbar unter: <http://www.statbank.dk/10021>, abgerufen am: 25.06.2018.
61. Statistisches Bundesamt 2019a. *Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, abgerufen am: 08.05.2019.
62. Statistisches Bundesamt 2019b. *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre, Nationalität/Geschlecht/Familienstand: Fortschreibung des Bevölkerungsstandes*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>, abgerufen am: 08.05.2019.
63. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. 2015. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline*. European Journal of Cancer 51 (14), S. 1–19.
64. Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. *Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*. JAMA Dermatology 153 (1), S. 92–94.
65. Veit C., Lücken F. und Melsheimer O. 2015. *Evaluation der Screeninguntersuchungen auf Hautkrebs gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses: Abschlussbericht 2009 – 2010 im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses*, 2015.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3907/2015-03-11_BQS_HKS-Abschlussbericht-2009-2010.pdf, abgerufen am: 15.11.2018.

66. Vries E. de, Trakatelli M., Kalabalikis D. et al. 2012. *Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study*. The British journal of dermatology 167 Suppl 2, S. 1–13.
67. Wiser I., Scope A., Azriel D. et al. 2016. *Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Clinicopathological Risk Factors according to Age and Gender: A Population-based Study*. Isr Med Assoc J 18 (5), S. 275–278.
68. Yan W., Wistuba I. I., Emmert-Buck M. R. et al. 2011. *Squamous Cell Carcinoma - Similarities and Differences among Anatomical Sites*. American journal of cancer research 1 (3), S. 275–300.
69. Yanofsky V. R., Mercer S. E. und Phelps R. G. 2011. *Histopathological Variants of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review*. Journal of skin cancer 2011, S. 1–14.
70. Yarchoan M., Hopkins A. und Jaffee E. M. 2017. *Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition*. The New England journal of medicine 377 (25), S. 2500–2501.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Cemiplimab (LIBTAYO [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17	1
Nivolumab (Opdivo [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Monotherapie:</u> Zyklen: alle 2 Wochen 1x 240 mg intravenös <u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> Zyklen: Max. 4 Dosen à 1 mg/kg alle 3 Wochen (Induktionstherapie) gefolgt von 240 mg alle 2 Wochen (nach 3 Wochen Pause) oder 480 mg alle 4 Wochen intravenös (nach 6 Wochen Pause)	<u>Monotherapie:</u> 26 <u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> 13 – 24	1
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg oder alle 6 Wochen 1x 400 mg intravenös	17 oder 9	1
Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: Max. 4 Dosen à 3 mg/kg alle 3 Wochen ^c intravenös	4	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^b	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Panitumumab (Vectibix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 6 mg/kg intravenös	26	1
Durvalumab (Imfinzi [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 10 mg/kg intravenös	26	1
Avelumab (Bavencio [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 10 mg/kg intravenös	26	1
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1.200 mg intravenös	17	1
Cetuximab (Erbix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: Initial 400 mg/m ² und anschließend wöchentlich 1x 250 mg/m ² ^d intravenös	52	1
Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: 1x 40 – 60 mg/m ² wöchentlich intravenös	52	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bleomycin (BLEO-cell [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: 1 bis 2x 10 – 15 mg/m ² wöchentlich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg oder 4 bis 7x 10 – 15 mg/m ² alle 3 bis 4 Wochen ^e intravenös	7 – 21 oder 13 – 17	1 – 2 oder 4 – 7
5-Fluorouracil (Ribofluor [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>In Kombination mit Cisplatin:</u> Zyklen: 5x 1.000 mg/m ² alle 3 Wochen intravenös <u>In Kombination mit Carboplatin:</u> Zyklen: 4x 1.000 mg/m ² alle 3 Wochen intravenös	17	5 bzw. 4
Cisplatin (Cisplatin HAEMATO [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> Zyklen: alle 3 bis 4 Wochen 1x 20 mg/m ² intravenös	13 – 17	1
Carboplatin (Carboplatin onkovis [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 4 Wochen 1x 400 mg/m ² intravenös	13	1
		<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> Zyklen: alle 3 Wochen 1x 400 mg/m ² intravenös	17	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	patientenindividuell	365	365
a: Die hier dargestellten Arzneimittel wurden anhand der Vergleichbarkeit der Anwendungsgebiete gemäß den jeweiligen Fachinformationen mit der Indikation fortgeschrittenes cSCC ausgewählt. b: Da bisher kein Wirkstoff in der Indikation von Cemiplimab zugelassen ist, beschreiben die hier dargestellten Behandlungsmodi den Off-Label Gebrauch c: Die Monotherapie mit Ipilimumab unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Nivolumab. d: Die Monotherapie mit Cetuximab unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil. e: Die Monotherapie mit Bleomycin unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil. f: In der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-10 zeigt die verfügbaren Therapiemöglichkeiten, die in der Indikation von Cemiplimab Anwendung finden. Dies schließt zum einen die Patienten ein, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben und zum anderen die Patienten, die trotz einer fortgeschrittenen Erkrankung nach vorangegangener medikamentöser Therapie weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen. Der G-BA führt als Begründung zur festgelegten ZVT aus, dass trotz genannter Therapieempfehlungen in den Leitlinien keine Therapieoption als Standardtherapie zu benennen ist, die einer anderen Therapieoption regelhaft in der Versorgung vorzuziehen wäre. Der G-BA weist weiter darauf hin, dass die Wahl des eingesetzten Komparators im vorliegenden Dossier zu begründen ist (G-BA 2018). Gemäß aktuellen Fallpublikationen sowie den Aussagen medizinischer Experten werden in der klinischen Praxis aufgrund von vergleichsweise besserer Verträglichkeit und höherer Wirksamkeit die Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie Nivolumab (Opdivo®) und Pembrolizumab (Keytruda®) in der Indikation von Cemiplimab zunehmend häufiger eingesetzt (Blum 2018; Chang 2016; Ribero 2017; Robert 2019). Damit ist eine starke empirische Rationale für die Therapie mit den neuartigen Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegeben und

diese stellen somit sinnvolle und vielversprechende Therapieoptionen für einen wesentlichen Teil der Patienten dar.

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Gemäß der Fachinformation von LIBTAYO® beträgt die empfohlene Dosis als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 7 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Patienten sollten mit LIBTAYO® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität behandelt werden. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Sanofi 2019a).

ZVT: Nivolumab (Opdivo®)

Gemäß der Fachinformation von Opdivo® beträgt die empfohlene Dosis in der Indikation Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 24 ml oder 48 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen (Bristol-Myers Squibb 2019a). Erste Untersuchungen zeigen zudem vielversprechende Ergebnisse für eine Kombinationstherapie mit Ipilimumab in der Indikation Plattenepithelkarzinom auf (Miller 2017). Gemäß der Fachinformation von Opdivo® werden in der Kombinationstherapie für die ersten 4 Anwendungen 1 mg/kg Nivolumab alle 3 Wochen verabreicht. Anschließend wird Nivolumab gemäß obiger Dosierung als Monotherapie fortgesetzt (Bristol-Myers Squibb 2019a).

ZVT: Pembrolizumab (Keytruda®)

Gemäß der Fachinformation von Keytruda® beträgt die empfohlene Dosis in allen zugelassenen Indikationen 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen oder 400 mg Pembrolizumab alle 6 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 8 ml oder 16 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Keytruda® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (MSD 2019).

ZVT: Ipilimumab (Yervoy®)

Aktuelle Publikationen zeigen die ersten vielversprechenden Ergebnisse von Ipilimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Nivolumab bei Patienten mit cSCC auf (Day 2017; Miller 2017). Gemäß der Fachinformation von Yervoy® beträgt die empfohlene Dosis für Melanome als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab 3 mg/kg Ipilimumab alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 90 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. In Ausnahmefällen kann das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich sein (Bristol-Myers Squibb 2019b).

ZVT: Panitumumab (Vectibix®)

Gemäß der Fachinformation von Vectibix® beträgt die empfohlene Dosis in allen zugelassenen Indikationen 6 mg/kg Panitumumab alle 2 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über ungefähr 60 Minuten intravenös verabreicht wird und eine Konzentration von 10 mg/ml Panitumumab nicht überschreiten darf. Dosisanpassungen können in Fällen schwerer ($\geq$ Grad 3) Hautreaktionen erforderlich werden (Amgen 2018).

ZVT: Durvalumab (Imfinzi®)

Gemäß der Fachinformation von Imfinzi® beträgt die empfohlene Dosis in allen zugelassenen Indikationen 10 mg/kg Durvalumab alle 2 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. In Ausnahmefällen kann das Aussetzen einer Dosis oder ein dauerhaftes Absetzen erforderlich sein (Astra Zeneca 2018).

ZVT: Avelumab (Bavencio®)

Gemäß der Fachinformation von Bavencio® beträgt die empfohlene Dosis in allen zugelassenen Indikationen 10 mg/kg Avelumab alle 2 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Die Patienten sollten mit Bavencio® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (Merck 2018a).

ZVT: Atezolizumab (Tecentriq®)

Laufende Studien zeigen die Relevanz von Atezolizumab in der Indikation des Plattenepithelkarzinoms (ClinicalTrials.gov 2019a, 2019b; Robert 2019). Gemäß der Fachinformation von Tecentriq® beträgt die empfohlene Dosis als Monotherapie 1.200 mg Atezolizumab alle 3 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die als Initialdosis über 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Wird diese gut vertragen, können die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden. Die Infusionen dürfen dabei nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektionen angewendet werden. Die Patienten sollten mit Tecentriq® bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (Roche 2019).

ZVT: Cetuximab (Erbix®)

Gemäß der Fachinformation von Erbitux® beträgt die empfohlene Initialdosis in allen zugelassenen Indikationen 400 mg/m² Körperoberfläche Cetuximab. Alle nachfolgenden Dosen betragen 250 mg/m² Körperoberfläche Cetuximab einmal wöchentlich. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die als Initialdosis über 120 Minuten intravenös verabreicht wird. Die nachfolgenden Infusionen werden über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Bei Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf-

und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie angewendet, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung. Die Patienten sollten mit Erbitux® bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung behandelt werden (Merck 2018b)

ZVT: Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac®)

Gemäß der Fachinformation von Methotrexat 15 Injektionslösung medac® beträgt die empfohlene Dosis für Karzinome im Kopf-Hals-Bereich 40 – 60 mg/m² Körperoberfläche Methotrexat einmal wöchentlich. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die intravenös verabreicht wird. Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Behandlungsprotokolls und der individuellen Therapiesituation (medac 2018).

ZVT: Bleomycin (BLEO-cell®)

Gemäß der Fachinformation von BLEO-cell® beträgt die empfohlene Dosis für das Plattenepithelkarzinom 10 – 15 mg/m² Körperoberfläche Bleomycin ein- bis zweimal wöchentlich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg. Alternativ können 10 – 15 mg/m² Körperoberfläche Bleomycin an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 bis 4 Wochen verabreicht werden. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die intravenös verabreicht wird. Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der jeweiligen individuellen Gesamtsituation (STADAPHARM 2017).

ZVT: 5-Fluorouracil (Ribofluor®)

Gemäß der Fachinformation von Ribofluor® beträgt die empfohlene Dosis für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich 1.000 mg/m² Körperoberfläche 5-Fluorouracil an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus in Kombination mit Cisplatin bzw. an den Tagen 1 bis 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin alle 3 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 24 Stunden intravenös verabreicht wird. 5-Fluorouracil wird in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und eventuell vorhandenen Komorbiditäten angewendet. Bei Auftreten von Toxizitäten ist die Behandlung mit Ribofluor® sofort abubrechen und kann nach Wiederanstiegen der Leukozyten bzw. der Thrombozyten mit einer ggf. reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden (ribosepharm 2017).

ZVT: Cisplatin (Cisplatin HAEMATO®)

Gemäß der Fachinformation von Cisplatin HAEMATO® beträgt die empfohlene Dosis für fortgeschrittene oder metastasierte Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich als Kombinationschemotherapie 20 mg/m² Körperoberfläche Cisplatin alle 3 bis 4 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 6 bis 8 Stunden intravenös verabreicht wird. Über einen Zeitraum von 2 bis 12 Stunden vor und mindestens 6 Stunden nach der Anwendung von Cisplatin ist für eine angemessene Hydrierung zu sorgen (HAEMATO PHARM AG 2012).

ZVT: Carboplatin (Carboplatin onkovis®)

Gemäß der Fachinformation von Carboplatin onkovis® beträgt die empfohlene Dosis für Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich als Monotherapie 400 mg/m² Körperoberfläche Carboplatin alle 4 Wochen. In Kombinationschemotherapie beträgt die empfohlene Dosis 400 mg/m² Körperoberfläche Carboplatin alle 3 Wochen. Die benötigte Wirkstoffmenge befindet sich in einem Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 15 bis 60 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung mit Carboplatin sollte nur bei normaler Funktion des blutbildenden Systems, der Nieren und des Nervensystems bzw. nach Normalisierung der Funktion dieser Organe durchgeführt bzw. wiederholt werden. In der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen (Onkovis 2016).

Darüber hinaus kommt gemäß dem Beschluss des G-BA für einen Teil der Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, lediglich BSC als symptomatische Therapie in Betracht (G-BA 2018).

ZVT: BSC

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Aus Ermangelung an diesbezüglichen Publikationen und Leitlinienempfehlungen wird sich für die Darstellung von BSC an vergangenen G-BA Verfahren in vergleichbaren Indikationen orientiert. Basierend auf den Verfahren von Vismodegib in der Indikation Basalzellkarzinom und Nivolumab in der Indikation nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom finden unterschiedliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen im Rahmen von BSC Anwendung (G-BA 2016a, 2016b). Die Maßnahmen werden dabei patientenindividuell ausgewählt. Neben medikamentösen Therapien zur Linderung von Angstzuständen und Schmerzen werden außerdem Behandlungen im Rahmen des Wundmanagements sowie die palliative Strahlentherapie und Operation berücksichtigt. Auch Psychotherapien und Rehabilitationsmaßnahmen werden BSC zugeordnet. Tabelle 3-11 gibt eine Übersicht über die relevanten Therapieoptionen.

Tabelle 3-11: Relevante Therapieoptionen im Rahmen von BSC

Therapieoption	Ziel-Symptom
Medikamentöse Therapien	
Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz
Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkskompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Juckreiz
Opioide	Dyspnoe, Schmerzen
Nicht-Opioide Analgetika	Schmerzen

Therapieoption	Ziel-Symptom
Antihistaminika	Juckreiz
Neuroleptika	Juckreiz
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen
Laxanzien	Obstipation
Antikonvulsiva	Krampfanfälle in Folge von Hirnmetastasen
Bisphosphonate oder Denosumab	Knochenmetastasen, Hyperkalzämie
Weitere Therapien	
Antiseptische Therapie, desinfizierende Maßnahmen, Wundmanagement, lokale Maßnahmen	Ulzerationen, Wundheilungsstörungen
Palliative Strahlentherapie	Knochenmetastasen, Hirnmetastasen, Rückenmarkskompression
Operation mit palliativer Zielsetzung	Exulzerationen, Reduktion der Tumormasse, Plastische Operation der Haut, Rückenmarksdekompression, Stabilisierende Operationen der Wirbelsäule
Psychotherapie	Psychische Belastungen, Depression, Angst, Dyspnoe, Coping
Rehabilitation	Zustand nach Operation, nach Radiochemotherapie, ausgeprägte Folgestörungen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^b	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nivolumab (Opdivo [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Monotherapie:</u> Zyklen: alle 2 Wochen 1x 240 mg intravenös	<u>Monotherapie:</u> 26
		<u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> Zyklen: Max. 4 Dosen à 1 mg/kg alle 3 Wochen (Induktionstherapie) gefolgt von 240 mg alle 2 Wochen (nach 3 Wochen Pause) oder 480 mg alle 4 Wochen (nach 6 Wochen Pause) intravenös	<u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> 13 – 24
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg oder alle 6 Wochen 1x 400 mg intravenös	17 oder 9
Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: Max. 4 Dosen à 3 mg/kg alle 3 Wochen ^c intravenös	4
Panitumumab (Vectibix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 6 mg/kg intravenös	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^b	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Durvalumab (Imfinzi [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 10 mg/kg intravenös	26
Avelumab (Bavencio [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 2 Wochen 1x 10 mg/kg intravenös	26
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 1.200 mg intravenös	17
Cetuximab (Erbix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: Initial 400 mg/m ² und anschließend wöchentlich 1x 250 mg/m ² ^d intravenös	52
Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: 1x 40 – 60 mg/m ² wöchentlich intravenös	52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Bleomycin (BLEO-cell [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: 1 bis 2x 10 – 15 mg/m ² wöchentlich bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg oder 4 bis 7x 10 – 15 mg/m ² alle 3 bis 4 Wochen ^c intravenös	7 – 21 oder 13 – 17
5-Fluorouracil (Ribofluor [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>In Kombination mit Cisplatin:</u> Zyklen: 5x 1.000 mg/m ² alle 3 Wochen intravenös <u>In Kombination mit Carboplatin:</u> Zyklen: 4x 1.000 mg/m ² alle 3 Wochen intravenös	17
Cisplatin (Cisplatin HAEMATO [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> Zyklen: alle 3 bis 4 Wochen 1x 20 mg/m ² intravenös	13 – 17
Carboplatin (Carboplatin onkovis [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zyklen: alle 4 Wochen 1x 400 mg/m ² intravenös	13
		<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> Zyklen: alle 3 Wochen 1x 400 mg/m ² intravenös	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^b	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	patientenindividuell	365
a: Die hier dargestellten Arzneimittel wurden anhand der Vergleichbarkeit der Anwendungsgebiete gemäß den jeweiligen Fachinformationen mit der Indikation fortgeschrittenes cSCC ausgewählt. b: Da bisher kein Wirkstoff in der Indikation von Cemiplimab zugelassen ist, beschreiben die hier dargestellten Behandlungsmodi den Off-Label Gebrauch c: Die Monotherapie mit Ipilimumab unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Nivolumab. d: Die Monotherapie mit Cetuximab unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil. e: Die Monotherapie mit Bleomycin unterscheidet sich nicht von der Kombinationstherapie mit Cisplatin/Carboplatin und 5-Fluorouracil. f: In der Kombinationstherapie mit anderen knochenmarkschädigenden Medikamenten ist die Carboplatin-Dosis dem jeweils angewendeten Behandlungsschema anzupassen.			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cemiplimab (LIBTAYO [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17	1x 350 mg intravenös	1 x 350 mg x 17 = 5.950,00 mg
Nivolumab (Opdivo [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Mono-therapie:</u> 26 <u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> 24	<u>Monotherapie:</u> 1x 240 mg intravenös <u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> Max. 4 Dosen à 1 mg/kg (Induktionstherapie) gefolgt von 240 mg alle 2 Wochen ^b intravenös	<u>Monotherapie:</u> 1 x 240 mg x 26 = 6.240,00 mg <u>In Kombination mit Ipilimumab:</u> 4 x 1 mg x 77,0 kg + 1 x 240 mg x 20 = 5.108,00 mg
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17	1x 200 mg intravenös	1 x 200 mg x 17 = 3.400,00 mg
Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	4	1x 3 mg/kg intravenös	1 x 3 mg x 77,0 kg x 4 = 924,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Panitumumab (Vectibix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	26	1x 6 mg/kg intravenös	1 x 6 mg x 77,0 kg x 26 = 12.012,00 mg
Durvalumab (Imfinzi [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	26	1x 10 mg/kg intravenös	1 x 10 mg x 77,0 kg x 26 = 20.020,00 mg
Avelumab (Bavencio [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	26	1x 10 mg/kg intravenös	1 x 10 mg x 77,0 kg x 26 = 20.020,00 mg
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17	1x 1.200 mg intravenös	1 x 1.200 mg x 17 = 20.400,00 mg
Cetuximab (Erbix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	52	Initial 400 mg/m ² und anschließend 1x 250 mg/m ² intravenös	1 x 400 mg x 1,9 m ² + 1 x 250 mg x 1,9 m ² x 51 = 24.985,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	52	1x 40 – 60 mg/m ² intravenös	1 x 40 mg x 1,9 m ² x 52 = 3.952,00 mg bis 1 x 60 mg x 1,9 m ² x 52 = 5.928,00 mg
Bleomycin (BLEO-cell [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	7 – 21 oder 13 – 17	1 bis 2x 10 – 15 mg/m ² bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg oder 4 bis 7x 10 – 15 mg/m ² intravenös	400 mg ^d bis 7 x 15 mg x 1,9 m ² x 17 = 3.391,50 mg
5-Fluorouracil (Ribofluor [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17	<u>In Kombination mit Cisplatin:</u> 5x 1.000 mg/m ² intravenös <u>In Kombination mit Carboplatin:</u> 4x 1.000 mg/m ² intravenös	<u>In Kombination mit Cisplatin:</u> 5 x 1000 mg x 1,9 m ² x 17 = 161.500,00 mg <u>In Kombination mit Carboplatin:</u> 4 x 1000 mg x 1,9 m ² x 17 = 129.200,00 mg
Cisplatin (Cisplatin HAEMATO [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	13 – 17	<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> 1x 20 mg/m ² intravenös	<u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> 1 x 20 mg x 1,9 m ² x 13 = 494,00 mg bis 1 x 20 mg x 1,9 m ² x 17 = 646,00 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin (Carboplatin onkovis®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	13 – 17	<u>Monotherapie:</u> 1x 400 mg/m ² intravenös <u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> 1x 400 mg/m ² intravenös	<u>Monotherapie:</u> 1 x 400 mg x 1,9 m ² x 13 = 9.880,00 mg <u>In Kombination mit 5-Fluorouracil:</u> 1 x 400 mg x 1,9 m ² x 17 = 12.920,00 mg
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	365	patientenindividuell	patientenindividuell
a: Die hier dargestellten Arzneimittel wurden anhand der Vergleichbarkeit der Anwendungsgebiete gemäß den jeweiligen Fachinformationen mit der Indikation fortgeschrittenes cSCC ausgewählt. b: Alternativ zu der Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen können in der zweiten Phase der Kombinationstherapie auch 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen verabreicht werden. Dies hat allerdings keinen Einfluss auf den Jahresverbrauch. c: Alternativ zu der Dosierung von 200 mg Pembrolizumab alle 3 Wochen können auch 400 mg Pembrolizumab alle 6 Wochen verabreicht werden. Dies hat allerdings keinen Einfluss auf den Jahresverbrauch. d: Auch mit dem geringsten Verbrauch gemäß der Dosierung in der Fachinformation wird die kumulative Gesamtdosis von 400 mg erreicht (1 x 10 mg x 1,9 m² x 52). Quelle: (Amgen 2018; Astra Zeneca 2018; Bristol-Myers Squibb 2019a, 2019b; HAEMATO PHARM AG 2012; medac 2018; Merck 2018a, 2018b; MSD 2019; Onkovis 2016; ribosepharm 2017; Roche 2019; Sanofi 2019a; STADAPHARM 2017; Statistisches Bundesamt 2019)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Tabelle 3-13 basiert auf den Angaben der Fachinformationen von LIBTAYO® und derjenigen Therapiemöglichkeiten, die vom G-BA im Rahmen der Festlegung der ZVT für die Zielpopulation A von Cemiplimab, d.h. eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, genannt wurden (Amgen 2018; Astra Zeneca 2018; Bristol-Myers Squibb 2019a, 2019b; HAEMATO PHARM AG 2012; medac 2018; Merck 2018a, 2018b; MSD 2019;

Onkovis 2016; ribosepharm 2017; Roche 2019; Sanofi 2019a; STADAPHARM 2017). Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung. Für das durchschnittliche Körpergewicht von 77,0 kg sowie die Körpergröße von 1,72 m wurden aktuelle Angaben des Statistischen Bundesamts für die deutsche Gesamtbevölkerung verwendet (Statistisches Bundesamt 2019). Anhand der Du Bois-Formel konnte zudem die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,9 m² ermittelt werden (Du Bois 1989).

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Bei der Behandlung mit LIBTAYO® wird alle 3 Wochen intravenös eine fixe Dosis von 350 mg Cemiplimab verabreicht. Da in der Fachinformation zu LIBTAYO® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 3 Wochen) (Sanofi 2019a).

ZVT: Nivolumab (Opdivo®)

Bei der Behandlung mit Opdivo® in der Indikation des Plattenepithelkarzinoms wird alle 2 Wochen intravenös eine fixe Dosis von 240 mg Nivolumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Opdivo® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 2 Wochen). In Kombination mit Ipilimumab werden für die ersten 4 Anwendungen 1 mg/kg Nivolumab alle 3 Wochen verabreicht. Anschließend wird Nivolumab gemäß obiger Dosierung für 20 Behandlungstage als Monotherapie fortgesetzt (für 40 Wochen alle 2 Wochen) (Bristol-Myers Squibb 2019a).

ZVT: Pembrolizumab (Keytruda®)

Bei der Behandlung mit Keytruda® wird alle 3 Wochen intravenös eine fixe Dosis von 200 mg Pembrolizumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Keytruda® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 3 Wochen) (MSD 2019).

ZVT: Ipilimumab (Yervoy®)

Bei der Behandlung mit Yervoy® als Monotherapie und in Kombination mit Nivolumab wird alle 3 Wochen intravenös 3 mg/kg Ipilimumab für insgesamt 4 Dosen verabreicht (Bristol-Myers Squibb 2019b). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2019).

ZVT: Panitumumab (Vectibix®)

Bei der Behandlung mit Vectibix® wird alle 2 Wochen intravenös 6 mg/kg Panitumumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Vectibix® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 2 Wochen) (Amgen 2018). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2019).

ZVT: Durvalumab (Imfinzi®)

Bei der Behandlung mit Imfinzi® wird alle 2 Wochen intravenös 10 mg/kg Durvalumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Imfinzi® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 2 Wochen) (Astra Zeneca 2018). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2019).

ZVT: Avelumab (Bavencio®)

Bei der Behandlung mit Bavencio® wird alle 2 Wochen intravenös 10 mg/kg Avelumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Bavencio® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 2 Wochen) (Merck 2018a). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg (Statistisches Bundesamt 2019).

ZVT: Atezolizumab (Tecentriq®)

Bei der Behandlung mit Tecentriq® wird alle 3 Wochen intravenös eine fixe Dosis von 1.200 mg Atezolizumab verabreicht. Da in der Fachinformation zu Tecentriq® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 3 Wochen) (Roche 2019).

ZVT: Cetuximab (Erbix®)

Bei der Behandlung mit Erbitux® wird als Initialdosis intravenös 400 mg/m² Körperoberfläche Cetuximab verabreicht. Alle nachfolgenden Dosen betragen 250 mg/m² Körperoberfläche Cetuximab einmal wöchentlich. Da in der Fachinformation zu Erbitux® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden für die Folgedosierung 51 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (einmal wöchentlich) (Merck 2018b). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg und die Körpergröße 1,72 m (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von 1,9 m² wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac®)

Bei der Behandlung mit Methotrexat 15 Injektionslösung medac® wird einmal wöchentlich intravenös 40 – 60 mg/m² Körperoberfläche Methotrexat verabreicht. Da in der Fachinformation zu Methotrexat 15 Injektionslösung medac® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 52 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (einmal wöchentlich) (medac 2018). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg und die Körpergröße 1,72 m (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von 1,9 m² wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: Bleomycin (BLEO-cell®)

Bei der Behandlung mit BLEO-cell® wird ein- bis zweimal wöchentlich intravenös 10 – 15 mg/m² Körperoberfläche Bleomycin bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg

verabreicht. Werden einmal wöchentlich 10 mg/m^2 Körperoberfläche Bleomycin verabreicht, wird die kumulativen Gesamtdosis von 400 mg nach 21 Behandlungstagen erreicht. Werden wiederum zweimal wöchentlich 15 mg/m^2 Körperoberfläche Bleomycin verabreicht, wird die kumulativen Gesamtdosis von 400 mg nach 7 Behandlungstagen erreicht. Alternativ können $10 - 15 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche Bleomycin an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 bis 4 Wochen verabreicht werden. Dies entspricht einer Untergrenze von 52 Behandlungstagen (4 Verabreichungen alle 4 Wochen) und einer Obergrenze von 119 Behandlungstagen (7 Verabreichungen alle 3 Wochen) (STADAPHARM 2017). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland $77,0 \text{ kg}$ und die Körpergröße $1,72 \text{ m}$ (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von $1,9 \text{ m}^2$ wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: 5-Fluorouracil (Ribofluor®)

Bei der Behandlung mit Ribofluor® wird alle 3 Wochen intravenös 1.000 mg/m^2 Körperoberfläche 5-Fluorouracil an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus in Kombination mit Cisplatin bzw. an den Tagen 1 bis 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin verabreicht. Da in der Fachinformation zu Ribofluor® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden für die Kombination mit Cisplatin insgesamt 85 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (5 Behandlungstage alle 3 Wochen) und für die Kombination mit Carboplatin insgesamt 68 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (4 Behandlungstage alle 3 Wochen) angenommen (ribosepharm 2017). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland $77,0 \text{ kg}$ und die Körpergröße $1,72 \text{ m}$ (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von $1,9 \text{ m}^2$ wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: Cisplatin (Cisplatin HAEMATO®)

Bei der Behandlung mit Cisplatin HAEMATO® als Kombinationstherapie werden alle 3 bis 4 Wochen intravenös 20 mg/m^2 Körperoberfläche Cisplatin verabreicht. Da in der Fachinformation zu Cisplatin HAEMATO® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden auch hier 13 – 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 3 bis 4 Wochen) (HAEMATO PHARM AG 2012). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland $77,0 \text{ kg}$ und die Körpergröße $1,72 \text{ m}$ (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von $1,9 \text{ m}^2$ wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: Carboplatin (Carboplatin onkovis®)

Bei der Behandlung mit Carboplatin onkovis® als Monotherapie werden alle 4 Wochen intravenös 400 mg/m^2 Körperoberfläche Carboplatin verabreicht. Da in der Fachinformation zu Carboplatin onkovis® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 13 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 4 Wochen) (Onkovis 2016). Bei der Behandlung mit Carboplatin onkovis® als Kombinationstherapie werden alle 3 Wochen intravenös 400 mg/m^2 Körperoberfläche Carboplatin verabreicht. Da in der Fachinformation zu

Carboplatin onkovis® keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, werden 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle 3 Wochen) (Onkovis 2016). Gemäß dem Statistischen Bundesamt betrug im Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht in Deutschland 77,0 kg und die Körpergröße 1,72 m (Statistisches Bundesamt 2019). Die durchschnittliche Körperoberfläche in Deutschland von 1,9 m² wurde anschließend anhand der Du Bois-Formel berechnet (Du Bois 1989).

ZVT: BSC

Die medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen im Rahmen von BSC werden patientenindividuell angewendet. Aufgrund der Vielzahl an möglichen Therapieoptionen und den patientenindividuellen Unterschieden ist eine genaue Anzeige des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient nicht möglich. In Abschnitt 3.3.3 wird eine Übersicht über die Kosten der relevanten Maßnahmen im Rahmen von BSC dargestellt, um eine Spanne für die relevanten Therapiekosten von BSC abzuleiten.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Cemiplimab	PZN 14350100 LIBTAYO®, 350 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 7.623,26 €	7.189,40 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 432,09 € ²⁾]
Nivolumab	PZN 11024601 Opdivo®, 40 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 523,06 €	492,94 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 28,35 € ²⁾]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN 11024618 Opdivo®, 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 1.291,17 €	1.218,52 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 70,88 € ²⁾]
Pembrolizumab	PZN 10749897 Keytruda®, 25 mg Konzentrat zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 4 Stück AAP = 3.234,94 €	3.051,69 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 181,48 € ²⁾]
Ipilimumab	PZN 08869134 Yervoy®, 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 3.957,73 €	3.733,21 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 222,75 € ²⁾]
	PZN 08869140 Yervoy®, 200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 15.658,95 €	14.766,17 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 891,01 € ²⁾]
Panitumumab	PZN 06078606 Vectibix®, 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 639,59 €	603,02 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 34,80 € ²⁾]
	PZN 06078629 Vectibix®, 400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 2.494,94 €	2.353,96 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 139,21 € ²⁾]
Durvalumab	PZN 13929223 Imfinzi®, 120 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 708,88 €	668,47 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 38,64 € ²⁾]
	PZN 13929401 Imfinzi®, 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 2.876,43 €	2.713,66 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 161,00 € ²⁾]
Avelumab	PZN 13228058 Bavencio®, 200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 1.079,83	1.018,88 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 59,18 € ²⁾]
Atezolizumab	PZN 11306050 Tecentriq®, 1.200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 4.691,99	4.425,53 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 264,69 € ²⁾]
Cetuximab	PZN 00493528 Erbix®, 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 301,68 €	281,68 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 18,23 € ²⁾]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN 00493540 Erbix [®] , 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 1.464,46 €	1.371,51 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 91,18 € ²⁾]
Methotrexat (z. B. Metex [®])	PZN 01239795 Metex [®] , 15 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück Festbetrag = 195,54 €	179,17 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 14,60 € ²⁾]
	PZN 01239849 Metex [®] , 25 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück Festbetrag = 255,37 €	234,27 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 19,33 € ²⁾]
	PZN 03362608 Methotrexat Lederle [®] , 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück Festbetrag = 368,75 €	338,68 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 28,30 € ²⁾]
Bleomycin	PZN 06983162 / 02411351 BLEO-cell [®] / Bleomedac [®] , 15 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 64,46 – 76,73 €	60,15 – 63,14 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 2,54 € / 11,82 € ²⁾]
	PZN 02411368 Bleomedac [®] , 30 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 142,48 €	117,06 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 23,65 € ²⁾]
	PZN 06983179 BLEO-cell [®] , 15 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück AAP = 540,09 €	513,21 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 25,11 € ²⁾]
5-Fluorouracil (z. B. Ribofluor [®])	PZN 07072445 Benda 5 FU [®] , 250 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück Festbetrag = 12,55 €	10,66 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 0,12 € ²⁾]
	PZN 07072439 Benda 5 FU [®] , 500 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück Festbetrag = 13,83 €	11,83 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 0,23 € ²⁾]
	PZN 03728044 5-FU medac [®] , 1.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück Festbetrag = 16,34 €	14,15 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 0,42 € ²⁾]
	PZN 04989930 Ribofluor [®] , 1.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 Stück Festbetrag = 37,12 €	33,28 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 2,07 € ²⁾]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN 11289044 Fluorouracil Vitane®, 5.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück Festbetrag = 33,69 €	30,12 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 1,80 € ²⁾]
	PZN 00006267 Ribofluor®, 10.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück Festbetrag = 52,84 €	47,76 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 3,31 € ²⁾]
	PZN 02405764 Ribofluor®, 5.000 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 Stück Festbetrag = 117,71 €	107,5 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 8,44 € ²⁾]
Cisplatin	PZN 00368668 / 02139417 Cisplatin Accord® / Cisplatin Neocorp®, 10 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 17,20 – 18,27 €	15,13 – 16,15 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 0,30 € / 0,35 € ²⁾]
	PZN 03736227 / 09232143 Cisplatin Neocorp® / Cisplatin Haemato®, 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 47,40 – 56,49 €	41,02 – 52,56 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 4,61 € / 2,16 € ²⁾]
	PZN 00370955 / 09232166 Cisplatin Accord® / Cisplatin Haemato®, 100 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 76,26 – 83,84 €	71,39 – 78,61 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 3,10 € / 3,46 € ²⁾]
	PZN 06172624 Cisplatin Ribosepharm®, 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 5 Stück AAP = 194,93 €	184,43 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 8,73 € ²⁾]
	PZN 04608023 Cisplatin Ribosepharm®, 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück AAP = 379,53 €	360,27 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 17,49 € ²⁾]
Carboplatin	PZN 04172531 / 07331668 Carbomedac® / Eurocarboplatin®, 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 34,33 – 52,71 €	31,45 – 45,66 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 1,11 € / 5,28 € ²⁾]
	PZN 04172583 / 07331674 Carbomedac® / Eurocarboplatin®, 150 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 82,73 – 118,50 €	77,56 – 103,13 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 3,40 € / 13,60 € ²⁾]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	PZN 04172643 / 07331680 Carbomedac® / Eurocarboplatin®, 450 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 227,93 – 318,21 €	215,86 – 277,56 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 10,30 € / 38,88 € ²⁾]
	PZN 04172689 / 07331697 Carbomedac® / Eurocarboplatin®, 600 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 1 Stück AAP = 300,52 – 420,63 €	285,01 – 367,02 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 13,74 € / 51,84 € ²⁾]
	PZN 01610485 Haemato Carb®, 450 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, 10 Stück AAP = 2537,64 €	2.414,45 € pro Packung [1,77 € ¹⁾ ; 121,42 € ²⁾]
BSC	patientenindividuell	patientenindividuell
1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2) Rabatt nach § 130a SGB V Quelle: (Lauer-Fischer 2019a, 2019b, 2019c, 2019d, 2019e, 2019f, 2019g, 2019h, 2019i, 2019j, 2019l, 2019m, 2019n; Sanofi 2019b)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von Cemiplimab und der im Rahmen von der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes verfügbaren Therapiemöglichkeiten wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet (Tabelle 3-14). Vom AAP wurde gemäß § 130 SGB V Abs. 1 ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel in Höhe von 7 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU), sofern in der Lauer-Taxe ausgewiesen und im Rahmen von § 130b SGB V – Verhandlungen nicht im Erstattungsbetrag eingerechnet, abgezogen. Berücksichtigt wurden alle wirtschaftlichen und verordnungsfähigen Packungsgrößen. Als Informationsgrundlage dient die Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.05.2019. Zuzahlungen der Patienten wurden entsprechend des IQWiG „Allgemeine Methoden“-Papiers, Version 5.0 (IQWiG 2017) und der G-BA Verfahrensordnung (G-BA 2019) nicht berücksichtigt.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10 %ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch

wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Für die ZVT BSC wurden die Kosten für alle relevanten medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen berücksichtigt (Tabelle 3-15). Ein Aufsummieren der relevanten Maßnahmen ergäbe demnach die obere Grenze für die Jahrestherapiekosten pro Patient im Rahmen von BSC. Die untere Grenze liegt bei 0 €, wenn entsprechend keine Maßnahmen realisiert werden. Die Therapieauswahl findet dabei patientenindividuell statt. Über die Häufigkeitsverteilung der relevanten Maßnahmen liegen keine verwertbaren Informationen vor.

Für die Ermittlung der einzelnen Therapiekosten im Rahmen von BSC wurden öffentlich zugängliche Quellen verwendet (Arzneiverordnungs-Report 2018, diagnosebezogene Fallgruppen (diagnosis related groups, DRG) aus dem Fallpauschalen-Katalog, einheitliche Bewertungsmaßstäbe (EBM), Reha-Bericht 2018 der Deutschen Rentenversicherung).

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die medikamentösen Therapien wurden anhand der definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) aus dem Arzneiverordnungs-Report 2018 ermittelt, indem diese mit 365 Tagen multipliziert wurden (Schwabe 2018c).

Für die Therapieansätze des Wundmanagements wurde eine kontinuierliche Behandlung zweimal pro Woche angenommen. Über die EBM-Kennziffer 10330 (Komplexe Wundbehandlung) können „mindestens 5 persönliche Arzt-Patienten-Kontakte“ abgerechnet werden (KBV 2018a). Daraus folgt für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten pro Patient eine 20,8-fache Abrechnung der EBM-Kennziffer.

Die maximalen Jahrestherapiekosten pro Patient für eine palliative Strahlentherapie wurden anhand des Durchschnitts der DRG J16B, J17Z, J18A und J18B (Strahlentherapien bei Krankheiten und Störungen an Haut) aus dem Fallpauschalen-Katalog 2019 ermittelt (InEK GmbH 2018). Zusätzlich wurde der Bundesbasisfallwert 2019 für Deutschland in Höhe von 3.544,97 € berücksichtigt (GKV-Spitzenverband 2018). Die Ermittlung der stationären Kosten anhand von DRG gilt hierbei als Näherung für die ambulanten Kosten.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Operationen mit palliativer Zielsetzung wurden entsprechend dem Vorgehen für die palliative Strahlentherapie berechnet. Dafür wurde die DRG J10A (Plastische Operationen an Haut, Unterhaut und Mamma mit äußerst schweren oder schweren CC oder bestimmter Verschiebe- oder Rotationsplastik am Augenlid) herangezogen (InEK GmbH 2018).

Für die Therapieansätze im Rahmen der Psychotherapie wurden die EBM-Kennziffern 35401 und 35402 (Kurzzeittherapie 1 und 2) mit den jeweils maximal abzurechnenden 12 Sitzungen berücksichtigt. Dies ergibt sich aus den Änderungen des Berufsverbands der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands e.V. (BPM) vom 1. Juli 2017, in denen die Kurzzeittherapien durch zwei separate EBM-Kennziffern abgebildet werden

(ehemals EBM-Kennziffer 35200) (BPM 2017). Für die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich entsprechend 24 Sitzungen.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Rehabilitationsmaßnahmen wurden auf Basis veröffentlichter Daten der Deutschen Rentenversicherung ermittelt (Deutsche Rentenversicherung 2018). Demnach kostet eine stationäre medizinische Rehabilitation bei körperlichen Erkrankungen im Schnitt 2.831 €.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten relevanter Therapieoptionen im Rahmen von BSC

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme in Euro	Anzahl der Behandlungen / Behandlung- tage pro Jahr	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Quelle / Kommentar
Medikamentöse Therapien				
Antidepressiva	0,23	365	83,95	Verordnungen selektiver Serotonin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSRI) (Lohse 2018b)
Benzodiazepine	0,52	365	189,80	Verordnungen von Benzodiazepinhypnotika (Lohse 2018a)
Kortikosteroide	0,44	365	160,60	Verordnungen von Corticosteroiden (Schwabe 2018b)
Opioide	5,07	365	1.850,55	Verordnungen von Analgetika (Böger 2018)
Nicht-Opioide Analgetika	1,39	365	507,35	Verordnungen von Analgetika (Böger 2018)
Antihistaminika	0,43	365	156,95	Verordnungen von Antiallergika (Zawinell 2018)
Neuroleptika	1,16	365	423,40	Verordnungen von Psychopharmaka (Lohse 2018b)
Metoclopramid	0,87	365	317,55	Verordnungen von Magen-Darm-Mitteln und Lebertherapeutika (Mössner 2018)
Laxanzien	0,76	365	277,40	Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von osmotischen und weiteren Laxanzien, Verordnungen von Magen-Darm-Mitteln und Lebertherapeutika (Mössner 2018)
Antikonvulsiva	0,77	365	281,05	Kosten für Valproinsäure aufgeführt, Verordnungen von Antiepileptika (Schwabe 2018a)

Maßnahme	Kosten pro DDD / Tag / Sitzung / Maßnahme in Euro	Anzahl der Behandlungen / Behandlungs- tage pro Jahr	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro	Quelle / Kommentar
Bisphosphonate oder Denosumab	2,22	365	810,30	Mit den Verordnungszahlen gewichtete DDD-Kosten von Bisphosphonate und Denosumab, Verordnungen von Osteoporosemitteln (Kasperk 2018)
Weitere Therapien				
Antiseptische Therapie, desinfizierende Maßnahmen, Wundmanagement, lokale Maßnahmen	28,98	104 ^a	602,78	EBM-Ziffer 10330 (KBV 2018a)
Palliative Strahlentherapie	8.277,00	1	8.277,00	DRG J16B, J17Z, J18A, J18B (InEK GmbH 2018)
Operation mit palliativer Zielsetzung	3.885,00	1	3.885,00	DRG J10A (InEK GmbH 2018)
Psychotherapie	89,60	24	2.150,40	EBM-Ziffer 35401 and 35402 (KBV 2018c, 2018b)
Rehabilitation	2.831,00	1	2.831,00	Reha-Bericht 2018 (Deutsche Rentenversicherung 2018)
Gesamtsumme	22.805,08			
a: Über die EBM-Kennziffer 10330 können bis zu 5 Sitzungen abgerechnet werden. Bei einer zweimaligen Behandlung pro Woche ergibt sich eine 20,8-fache Abrechnung der EBM-Kennziffer.				

In der Addition der in Tabelle 3-15 dargestellten Kosten der relevanten Maßnahmen im Rahmen von BSC in der Indikation von Cemiplimab (LIBTAYO®) ergeben sich insgesamt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von ca. 22.800 €. Dies spiegelt die Obergrenze der Therapiekosten für die ZVT BSC wider, indem alle relevanten Maßnahmen realisiert werden. Die untere Grenze entspricht 0 €, wenn entsprechend keine Maßnahme wahrgenommen wird. Es gilt allerdings zu beachten, dass diese theoretische Untergrenze in der Praxis aufgrund des hohen Leidensdrucks der Patienten als unrealistisch anzusehen ist.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
Nivolumab (Opdivo®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	24
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
Ipilimumab (Yervoy®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	4
Panitumumab (Vectibix®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26
Durvalumab (Imfinzi®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Avelumab (Bavencio®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^a	1	26
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
Cetuximab (Erbix®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) ^b	1	52
Cetuximab (Erbix®) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5 FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Cetuximab:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	52
		<u>Cisplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13 – 17
		<u>Hydrierung:</u> 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (1 l vor und 2 l nach jeder Gabe von Cisplatin)	1	13 – 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	85
Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Cetuximab:</u> Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	52
		<u>Carboplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4	68
Methotrexat (Metex [®] , Methotrexat Lederle [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52
Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 – 7	14 – 119 ^c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Bleomycin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 – 7	14 – 119 ^c
		<u>Cisplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13 – 17
		<u>Hydrierung:</u> 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (1 l vor und 2 l nach jeder Gabe von Cisplatin)	1	13 – 17
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	85
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Bleomycin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 – 7	14 – 119 ^c
		<u>Carboplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4	68
Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Cisplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13 – 17
		<u>Hydrierung:</u> 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (1 l vor und 2 l nach jeder Gabe von Cisplatin)	1	13 – 17
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5	85
Carboplatin (Carbomedac [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	13

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carboplatin (Carbomedac®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<u>Carboplatin:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		<u>5-Fluorouracil:</u> Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4	68
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Vor den ersten 4 Infusionen von Avelumab ist eine Prämedikation der Patienten mit einem Antihistaminikum und Paracetamol erforderlich. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weswegen die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht beziffert werden können (Merck 2018a). b: Vor der ersten Infusion müssen die Patienten mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung von Cetuximab mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. In der Fachinformation werden hierzu keine weiteren konkretisierenden Angaben gemacht, weswegen die für die Prämedikation notwendigen Kosten nicht beziffert werden können (Merck 2018b). c: Die Untergrenze für die Therapie mit Bleomycin ergibt sich aus der Verabreichung von 15 mg/m² Bleomycin bis zu der kumulativen Gesamtdosis von 400 mg. Die Obergrenze ergibt sich aus 7 Verabreichungen alle 3 Wochen (119 Behandlungstage).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Durch die Applikation von Cemiplimab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; Sanofi 2019a).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT): Nivolumab (Opdivo®)

Durch die Applikation von Nivolumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Bristol-Myers Squibb 2019a; GKV-Spitzenverband 2015).

ZVT: Pembrolizumab (Keytruda®)

Durch die Applikation von Pembrolizumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; MSD 2019).

ZVT: Ipilimumab (Yervoy®)

Durch die Applikation von Ipilimumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Bristol-Myers Squibb 2019b; GKV-Spitzenverband 2015).

ZVT: Panitumumab (Vectibix®)

Durch die Applikation von Panitumumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Amgen 2018; GKV-Spitzenverband 2015).

ZVT: Durvalumab (Imfinzi®)

Durch die Applikation von Durvalumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (Astra Zeneca 2018; GKV-Spitzenverband 2015).

ZVT: Avelumab (Bavencio®)

Durch die Applikation von Avelumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; Merck 2018a).

ZVT: Atezolizumab (Tecentriq®)

Durch die Applikation von Atezolizumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; Roche 2019).

ZVT: Cetuximab (Erbix®)

Durch die Applikation von Cetuximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; Merck 2018b).

ZVT: Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac®)

Durch die Applikation von Methotrexat ergeben sich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; medac 2018).

ZVT: Bleomycin (BLEO-cell®)

Durch die Applikation von Bleomycin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; STADAPHARM 2017).

ZVT: 5-Fluorouracil (Ribofluor®)

Durch die Applikation von 5-Fluorouracil ergeben sich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; ribosepharm 2017).

ZVT: Cisplatin (Cisplatin HAEMATO®)

Durch die Applikation von Cisplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; HAEMATO PHARM AG 2012).

Zudem ist über einen Zeitraum von zwei bis 12 Stunden vor und mindestens sechs Stunden nach der Anwendung von Cisplatin für eine angemessene Hydrierung zu sorgen. Eine Hydrierung ist erforderlich, um während und nach der Behandlung mit Cisplatin eine ausreichende Diurese zu gewährleisten. Für diesen Zweck wird eine der folgenden Lösungen intravenös infundiert:

- Natriumchloridlösung 0,9 %
- Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glucoselösung 5 % (1:1)

Die Hydrierung vor der Behandlung mit Cisplatin erfolgt mittels einer intravenösen Infusion von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis 12 Stunden, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach Ende der Behandlung mit Cisplatin erfolgt eine intravenöse Infusion von weiteren zwei Litern bei einer Geschwindigkeit von 100 bis 200 ml/Stunde über einen Zeitraum von sechs bis 12 Stunden (HAEMATO PHARM AG 2012).

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wurde gemäß § 130 SGB V Abs. 1 vom AAP ein Apothekenabschlag in Höhe von 5 % des Abgabepreises pro Packung sowie der Herstellerrabatt von 3,10 € abgezogen. Daraus folgt für eine Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) ein GKV-relevanter Preis von 2,63 € je Liter bei einem Packungspreis von 31,57 €. Für die zu verabreichende Menge von mindestens 3,0 l pro Behandlung werden mindestens 1 x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 7,89 € pro Behandlung ergibt (Lauer-Fischer 2019k).

ZVT: Carboplatin (Carboplatin onkovis®)

Durch die Applikation von Carboplatin ergeben sich Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Infusionslösung, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2015; Onkovis 2016).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Cemiplimab (LIBTAYO®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Nivolumab (Opdivo®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Pembrolizumab (Keytruda®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Ipilimumab (Yervoy®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Panitumumab (Vectibix®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Durvalumab (Imfinzi®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Avelumab (Bavencio®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Atezolizumab (Tecentriq®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Cetuximab (Erbix®) (Monotherapie)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Cetuximab (Erbix®) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 81,00 €
Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3000 ml)	0,25 x 31,57 € [1,82 € ¹ ; 3,10 € ²]
Cetuximab (Erbix[®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac[®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor[®], 5-FU medac[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1 x 71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5 x 81,00 €
Methotrexat (Metex[®], Methotrexat Lederle[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 x 81,00 €
Bleomycin (BLEO-cell[®], Bleomedac[®]) (Monotherapie)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 x 81,00 € bis 7 x 81,00 €
Bleomycin (BLEO-cell[®], Bleomedac[®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm[®], Cisplatin Neocorp[®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor[®], 5-FU medac[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7 x 81,00 € bis 13 x 81,00 €
Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3000 ml)	0,25 x 31,57 € [1,82 € ¹ ; 3,10 € ²]
Bleomycin (BLEO-cell[®], Bleomedac[®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac[®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor[®], 5-FU medac[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 81,00 € bis 12 x 81,00 €
Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm[®], Cisplatin Neocorp[®]) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor[®], 5-FU medac[®])	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6 x 81,00 €
Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3000 ml)	0,25 x 31,57 € [1,82 € ¹ ; 3,10 € ²]

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Carboplatin (Carbomedac®) (Monotherapie)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1 x 81,00 €
Carboplatin (Carbomedac®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	5 x 81,00 €
1) Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V 2) Rabatt nach § 130a SGB V	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen folgende Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an:

Die Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 01. Oktober 2015 entnommen (GKV-Spitzenverband 2015). In Teil 2 Ziffer 6 der Anlage 3 wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist. Für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern sind pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband 2015).

Für die Berechnung der Kosten für die Bereitstellung einer isotonischen Kochsalzlösung wurde anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (vier Stück à 3.000 ml) gemäß § 130 SGB V Abs. 1 vom AAP ein Apothekenabschlag in Höhe von 5 % des Abgabepreises pro Packung sowie der Herstellerrabatt abgezogen (Lauer-Fischer 2019k).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207 €	509.354,00 € bis 1.585.998,00 €
Nivolumab (Opdivo®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846 €	779.012,00 € bis 2.425.644,00 €
Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.704 €	719.088,00 € bis 2.239.056,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284 €	119.848,00 € bis 373.176,00 €
		<u>Gesamtkosten</u>	1.988 €	838.936,00 € bis 2.612.232,00 €
Pembrolizumab (Keytruda®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207 €	509.354,00 € bis 1.585.998,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro^a
Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	284 €	119.848,00 € bis 373.176,00 €
Panitumumab (Vectibix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846 €	779.012,00 € bis 2.425.644,00 €
Durvalumab (Imfinzi [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846 €	779.012,00 € bis 2.425.644,00 €
Avelumab (Bavencio [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.846 €	779.012,00 € bis 2.425.644,00 €
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207 €	509.354,00 € bis 1.585.998,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro^a
Cetuximab (Erbix [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692 €	1.558.024,00 € bis 4.851.288,00 €
Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692 €	1.558.024,00 € bis 4.851.288,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7.938 € bis 8.262 €	3.349.836,00 € bis 10.856.268,00 €
		Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3.000 ml)	102,60 € bis 134,17 €	43.297,20 € bis 176.299,38 €
		<u>Gesamtkosten</u>	11.732,60 € bis 12.088,17 €	4.951.157,20 € bis 15.883.855,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692 €	1.558.024,00 € bis 4.851.288,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.885 €	2.905.470,00 € bis 9.046.890,00 €
		<u>Gesamtkosten</u>	10.577 €	4.463.494,00 € bis 13.898.178,00 €
Methotrexat (Metex [®] , Methotrexat Lederle [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.212 €	1.777.464,00 € bis 5.534.568,00 €
Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.134 € bis 9.639 €	478.548,00 € bis 12.665.646,00 €
Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	9.072 € bis 17.901 €	3.828.384,00 € bis 23.521.914,00 €
		Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3.000 ml)	102,60 € bis 134,17 €	43.297,20 € bis 176.299,38 €
		<u>Gesamtkosten</u>	9.174,60 € bis 18.035,17 €	3.871.681,20 € bis 23.698.213,38 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro^a
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	8.019 € bis 16.524 €	3.384.018,00 € bis 21.712.536,00 €
Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) in Kombination mit 5 Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	7.938 € bis 8.262 €	3.349.836,00 € bis 10.856.268,00 €
		Hydrierung: 3 l isotonische Kochsalzlösung pro Gabe (z. B. PZN 00639044, 4 x 3.000 ml)	102,60 € bis 134,17 €	43.297,20 € bis 176.299,38 €
		<u>Gesamtkosten</u>	8.040,60 € bis 8.396,17 €	3.393.133,20 € bis 11.032.567,38 €
Carboplatin (Carbomedac®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.053 €	444.366,00 € bis 1.383.642,00 €
Carboplatin (Carbomedac®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	6.885 €	2.905.470,00 € bis 9.046.890,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Berücksichtigt wurden die in Tabelle 3-8 in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Populationen A (296 – 922 Patienten) und B1 (126 – 392 Patienten), für die zusätzlich notwendige GKV-Leistungen relevant sind.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben			
B) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist			
B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	123.426,80 € (122.219,80 € + 1.207 €)	52.086.109,60 € bis 162.182.815,20 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nivolumab (Opdivo [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	78.025,48 € (76.179,48 € + 1.846 €)	32.926.752,56 € bis 102.525.480,72 €
Nivolumab (Opdivo [®]) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	138.508,64 € <u>Nivolumab:</u> 64.247,12 € (62.543,12 € + 1.704 €) <u>Ipilimumab:</u> 74.261,52 € (73.977,52 € + 284 €)	58.450.646,08 € bis 182.000.352,96 €
Pembrolizumab (Keytruda [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	104.964,63 € (103.757,63 € + 1.207 €)	44.295.073,86 € bis 137.923.523,82 €
Ipilimumab (Yervoy [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	74.261,52 € (73.977,52 € + 284 €)	31.338.361,44 € bis 97.579.637,28 €
Panitumumab (Vectibix [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	78.727,48 € (76.881,48 € + 1.846 €)	33.222.996,56 € bis 103.447.908,72 €
Durvalumab (Imfinzi [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	124.541,82 € (122.695,82 € + 1.846 €)	52.556.648,04 € bis 163.647.951,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Avelumab (Bavencio [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	107.809,52 € (105.963,52 € + 1.846 €)	45.495.617,44 € bis 141.661.709,28 €
Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	76.441,01 € (75.234,01 € + 1.207 €)	32.258.106,22 € bis 100.443.487,14 €
Cetuximab (Erbix [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	75.855,56 € (72.163,56 € + 3.692 €)	32.011.046,32 € bis 99.674.205,84 €
Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	85.496,03 € bis 85.995,71 € <u>Cetuximab:</u> 75.855,56 € <u>Cisplatin + 5-Fluorouracil:</u> 9.640,47 € bis 10.140,15 €	36.079.324,66 € bis 112.998.362,94 €
Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	90.344,12 € <u>Cetuximab:</u> 75.855,56 € <u>Carboplatin + 5-Fluorouracil:</u> 14.488,56 €	38.125.218,64 € bis 118.712.173,68 €
Methotrexat (Metex [®] , Methotrexat Lederle [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	8.123,02 € bis 8.665,96 € (3.911,02 € + 4.212 € bis 4.453,96 € + 4.212 €)	3.427.914,44 € bis 11.387.071,44 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro^a
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	2.628,66 € bis 23.569,14 € (1.494,66 € + 1.134 € bis 13.930,14 € + 9.639 €)	1.109.294,52 € bis 30.969.849,96 €
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	12.269,13 € bis 33.709,29 € <u>Bleomycin:</u> 2.628,66 € bis 23.569,14 € <u>Cisplatin + 5-Fluorouracil:</u> 9.640,47 € bis 10.140,15 €	5.177.572,86 € bis 44.294.007,06 €
Bleomycin (BLEO-cell®, Bleomedac®) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac®) und 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17.117,22 € bis 38.057,70 € <u>Bleomycin:</u> 2.628,66 € bis 23.569,14 € <u>Carboplatin + 5-Fluorouracil:</u> 14.488,56 €	7.248.786,84 € bis 50.007.817,80 €
Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm®, Cisplatin Neocorp®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	9.640,47 € bis 10.140,15 € <u>Cisplatin:</u> 1.623,95 € bis 2.123,63 € (468,35 € + 1.155,60 € bis 612,46 € + 1.511,17 €) <u>5-Fluorouracil:</u> 8.016,52 € (1.131,52 € + 6.885,00 €)	4.068.278,34 € bis 13.324.157,10 €
Carboplatin (Carbomedac®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	6.175,26 € (5.122,26 € + 1.053,00 €)	2.605.959,72 € bis 8.114.291,64 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Carboplatin (Carbomedac®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	14.488,56 € <u>Carboplatin:</u> 8.075,34 € (6.698,34 € + 1.377,00 €) <u>5-Fluorouracil:</u> 6.413,22 € (905,22 € + 5.508,00 €)	6.114.172,32 € bis 19.037.967,84 €
<i>B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen</i>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	123.426,80 € (122.219,80 € + 1.207 €)	3.332.523,60 € bis 10.244.424,40 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	0 € bis 22.805,08 €	0 € bis 1.892.821,64 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Für die Patientengruppe aus Population A und B1 ergeben sich damit 422 – 1.314 Patienten, die für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen. Weiterhin wurden für die Population B2 27 – 83 Patienten berücksichtigt, die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen. b: Die hier dargestellten Kosten für das zu bewertende Arzneimittel werden nur innerhalb der Zielpopulation berücksichtigt. Durch Aufsummieren der Kosten in Population A, B1 und B2 (449 – 1.397 Patienten) ergeben sich Jahrestherapiekosten von 55.418.633,20 € bis 172.427.239,60 €. Innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich durch Aufsummieren der Populationen A und B1 (422 – 1.314 Patienten) die aufgeführten Jahrestherapiekosten von 52.086.109,60 € bis 162.182.815,20 € für das zu bewertende Arzneimittel. Für die Patientengruppe ohne therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergeben sich für die Population B2 (27 – 83 Patienten) die aufgeführten Jahrestherapiekosten von 3.332.523,60 € bis 10.244.424,40 € für das zu bewertende Arzneimittel.			

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Cemiplimab wird alle 3 Wochen verabreicht. Dabei werden 350 mg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 350 mg

Cemiplimab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 1 Packung 350 mg Cemiplimab. Daraus ergeben sich Kosten von 7.189,40 € für eine Infusion und entsprechend 122.219,80 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Nivolumab (Opdivo®)

Nivolumab wird alle 2 Wochen verabreicht. Dabei werden 240 mg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 100 mg und 40 mg Nivolumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 2 Packungen mit je 100 mg und einer Packung mit 40 mg Nivolumab. Daraus ergeben sich Kosten von 2.929,98 € für eine Infusion und entsprechend 76.179,48 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

In Kombination mit Ipilimumab werden für die ersten 4 Anwendungen 1 mg/kg Nivolumab alle 3 Wochen verabreicht. Anschließend werden 240 mg Nivolumab für 40 Wochen alle 2 Wochen gegeben. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 100 mg und 40 mg Nivolumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 2 Packungen mit je 40 mg Nivolumab für jede der ersten 4 Anwendungen und 2 Packungen mit je 100 mg sowie einer Packung mit 40 mg Nivolumab für die weiteren 40 Wochen. Daraus ergeben sich Kosten von 985,88 € für jede der ersten 4 Anwendungen bzw. 2.929,98 € für jede weitere Infusion. Zusätzlich werden die Jahrestherapiekosten von Ipilimumab berücksichtigt. Entsprechend ergeben sich 130.660,68 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Pembrolizumab (Keytruda®)

Pembrolizumab wird alle 3 Wochen verabreicht. Dabei werden 200 mg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 2 Packungen mit je 100 mg Pembrolizumab. Daraus ergeben sich Kosten von 6.103,39 € für eine Infusion und entsprechend 103.757,63 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Ipilimumab (Yervoy®)

Ipilimumab wird alle 3 Wochen verabreicht. Dabei werden 3 mg/kg des Wirkstoffs für insgesamt 4 Dosen benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 200 mg und 50 mg Ipilimumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus je 1 Packung mit 200 mg und 50 mg Ipilimumab. Daraus ergeben sich Kosten von 18.499,38 € für eine Infusion und entsprechend 73.977,52 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Panitumumab (Vectibix®)

Panitumumab wird alle 2 Wochen verabreicht. Dabei werden 6 mg/kg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 400 mg und 100 mg Panitumumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus je 1 Packung mit 400 mg und 100 mg Panitumumab. Daraus ergeben sich Kosten von 2.956,98 € für eine Infusion und entsprechend 76.881,48 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Durvalumab (Imfinzi®)

Durvalumab wird alle 2 Wochen verabreicht. Dabei werden 10 mg/kg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 500 mg und 120 mg Durvalumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 1 Packung mit 500 mg und 3 Packungen mit je 120 mg Durvalumab. Daraus ergeben sich Kosten von 4.719,07 € für eine Infusion und entsprechend 122.695,82 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Avelumab (Bavencio®)

Avelumab wird alle 2 Wochen verabreicht. Dabei werden 10 mg/kg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 200 mg Avelumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 4 Packungen mit je 200 mg Avelumab. Daraus ergeben sich Kosten von 4.075,52 € für eine Infusion und entsprechend 105.963,52 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Atezolizumab (Tecentriq®)

Atezolizumab wird alle 3 Wochen verabreicht. Dabei werden 1.200 mg des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 1.200 mg Atezolizumab bildet sich die kostengünstigste Kombination aus 1 Packung mit 1.200 mg Atezolizumab. Daraus ergeben sich Kosten von 4.425,53 € für eine Infusion und entsprechend 75.234,01 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Cetuximab (Erbix[®])

Cetuximab wird einmal wöchentlich verabreicht. Dabei werden als Initialdosis einmalig 400 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs und als Folgedosierung 250 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 500 mg und 100 mg Cetuximab bildet sich für die Initialdosis die kostengünstigste Kombination aus 1 Packung mit 500 mg und 3 Packungen mit je 100 mg Cetuximab und für die Folgedosierung aus 1 Packung mit 500 mg Cetuximab. Daraus ergeben sich für die Initialdosis Kosten von 2.216,55 € und für die Folgedosierung Kosten von 1.371,51 € für eine Infusion. Entsprechend ergeben sich 72.163,56 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Methotrexat (Methotrexat 15 Injektionslösung medac[®])

Methotrexat wird einmal wöchentlich verabreicht. Dabei werden 40 bis 60 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 10 x 15 mg, 10 x 25 mg und 10 x 50 mg Methotrexat bildet sich für die Untergrenze die kostengünstigste Kombination aus je 1 Packung mit 10 x 15 mg, 10 x 25 mg und 10 x 50 mg Methotrexat und für die Obergrenze aus 1 Packung mit 10 x 15 mg und 2 Packungen mit je 10 x 50 mg Methotrexat. Daraus ergeben sich für die Untergrenze Kosten von 752,12 € für eine Infusion und für die Obergrenze Kosten von 856,53 € für eine Infusion. Entsprechend ergeben sich 3.911,02 € bis 4.453,96 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Bleomycin (BLEO-cell[®])

Bleomycin wird ein- bis zweimal wöchentlich verabreicht. Dabei werden 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung bis zu einer kumulativen Gesamtdosis von 400 mg benötigt. Alternativ werden an 4 bis 7 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 bis 4 Wochen 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs benötigt. Die Obergrenze entspricht dabei 119 Behandlungstagen (7 Verabreichungen alle 3 Wochen). Basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 10 x 15 mg, und 30 mg Bleomycin bildet sich für die kumulative Gesamtdosis die kostengünstigste Kombination aus 2 Packungen mit je 10 x 15 mg Bleomycin sowie 4 Packungen mit je 30 mg Bleomycin und für die Obergrenze aus 7 Packungen mit je 30 mg Bleomycin. Daraus ergeben sich für die kumulative Gesamtdosis Kosten von 1.494,66 € und für die Obergrenze Kosten von 819,42 € für eine Infusion. Entsprechend ergeben sich 1.494,66 € bis 13.930,14 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: 5-Fluorouracil (Ribofluor®)

5-Fluorouracil wird alle 3 Wochen verabreicht. Dabei werden an den Tagen 1 bis 5 eines Therapiezyklus in Kombination mit Cisplatin und an den Tagen 1 bis 4 eines Therapiezyklus in Kombination mit Carboplatin 1.000 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 5 x 1.000 mg 5-Fluorouracil bildet sich die kostengünstigste Kombination mit Cisplatin über das gesamte Jahr aus 34 Packungen mit je 5 x 1.000 mg 5-Fluorouracil und mit Carboplatin über das gesamte Jahr aus 27,2 Packungen mit je 5 x 1.000 mg 5-Fluorouracil. Daraus ergeben sich für die Kombination mit Cisplatin 1.131,52 € als Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Kombination mit Carboplatin 905,22 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Cisplatin (Cisplatin HAEMATO®)

Cisplatin wird als Kombinationstherapie alle 3 bis 4 Wochen verabreicht. Dabei werden 20 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Basierend auf der verfügbaren Packungsgröße von 10 x 50 mg Cisplatin bildet sich die kostengünstigste Kombination für die Untergrenze über das gesamte Jahr aus 1,3 Packungen mit je 10 x 50 mg Cisplatin und für die Obergrenze über das gesamte Jahr aus 1,7 Packungen mit je 10 x 50 mg Cisplatin. Daraus ergeben sich für die Untergrenze 468,35 € als Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Obergrenze 612,46 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: Carboplatin (Carboplatin onkovis®)

Carboplatin wird alle 4 Wochen verabreicht. Dabei werden 400 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung benötigt. Als Kombinationstherapie werden alle 3 Wochen parenteral 400 mg/m² Körperoberfläche des Wirkstoffs für eine Infusionslösung verabreicht.

Für die Monotherapie bildet sich basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 50 mg, 150 mg und 600 mg Carboplatin die kostengünstigste Kombination aus je 1 Packung mit 50 mg, 150 mg und 600 mg Carboplatin. Daraus ergeben sich Kosten von 394,02 € für eine Infusion und entsprechend 5.122,26 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Für die Kombinationstherapie bildet sich basierend auf den verfügbaren Packungsgrößen von 50 mg, 150 mg und 600 mg Carboplatin die kostengünstigste Kombination aus je 1 Packung mit 50 mg, 150 mg und 600 mg Carboplatin. Daraus ergeben sich Kosten von 394,02 € für eine Infusion und entsprechend 6.698,34 € als Jahrestherapiekosten pro Patient.

Zudem wurden die in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

ZVT: BSC

Die medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen im Rahmen von BSC werden patientenindividuell angewendet. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird eine Spanne anhand der in Abschnitt 3.3.3 dargestellten Kosten der relevanten Maßnahmen im Rahmen von BSC verwendet.

Aus dem Abschnitt 3.2.5 ergeben sich für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (Population A) 296 bis 922 Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen (Population B1), ergeben sich 126 bis 392 Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Sowohl für die Population A als auch für die Population B1 kommen damit die in Tabelle 3-19 dargestellten kurativen Therapieoptionen im Rahmen von der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in Betracht. Die GKV-Zielpopulation mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen beträgt damit 422 bis 1.314 Patienten.

Für Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen (Population B2) ergeben sich 27 bis 83 Patienten. Für diese Patienten kommen lediglich medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen im Rahmen von BSC in Betracht.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die durchgeführten Recherchen zu den epidemiologischen Daten in Abschnitt 3.2.3 zeigen, dass für das fortgeschrittene cSCC keine verwendbaren Informationen zur Prävalenz vorliegen. In der Onkologie ist es allerdings ein übliches Verfahren, lediglich die Inzidenzraten für die jeweiligen Indikationen heranzuziehen und es kann davon ausgegangen werden, dass durch die

identifizierten Inzidenzraten der Großteil der Patientengruppen abgebildet werden kann. Zusätzlich wird davon ausgegangen, dass Patienten, die aufgrund einer vorangegangenen Organtransplantation immunsupprimiert sind, nicht mehr für eine Therapie mit Cemiplimab in Betracht kommen. Die Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, werden zusätzlich anhand des ECOG Status in zwei Subpopulationen untergliedert. Entsprechend wird für Patienten mit einem ECOG Status von 0 oder 1 angenommen, dass diese Patienten mit einer fortgeschrittenen Erkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen (Population B1). Patienten mit einem ECOG Status von mindestens 2 kommen wiederum lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht (Population B2).

Die in Abschnitt 3.2.3 genannten Patientenzahlen stellen damit eine Annäherung an die Zielpopulation dar. Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten ergibt sich eine Spanne von 448 bis 1.397 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben (Population A) ergeben sich 296 bis 922 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen (Population B1), ergeben sich 126 bis 392 GKV-Patienten in der Zielpopulation. Zudem ergeben sich für erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen (Population B2), 27 bis 83 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (Sanofi 2019a). Auch wenn in der klinischen Praxis bereits verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit EGFR- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren Anwendung finden, stellt Cemiplimab damit die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für die Patienten dar.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für Cemiplimab gemäß der Versorgungsrealität von den in Abschnitt 3.3.5 genannten Jahrestherapiekosten abweichen, da ein Teil der Versorgung durch bereits in der klinischen Praxis trotz off-label Status etablierte Wirkstoffe abgedeckt wird. Aufgrund der patienten-individuell unterschiedlichen Therapien nach Maßgabe des Arztes, lässt sich der

Versorgungsanteil in der GKV-relevanten Zielpopulation mit fortgeschrittenem cSCC nicht adäquat für jede einzelne Therapieoption vorhersagen. Nach Einschätzung von Sanofi ist für Cemiplimab mittelfristig ein Versorgungsanteil zwischen 40 und 50 % zu erwarten. Daraus ergeben sich für die Zielpopulation von Cemiplimab GKV-Jahrestherapiekosten zwischen **22.167.453,28 € und 86.213.619,90 €**.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Angaben der Dosierungen, des Verbrauchs sowie möglichen zusätzlichen GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen der relevanten medikamentösen Therapien herangezogen (Amgen 2018; Astra Zeneca 2018; Bristol-Myers Squibb 2019a, 2019b; HAEMATO PHARM AG 2012; medac 2018; Merck 2018a, 2018b; MSD 2019; Onkovis 2016; ribosepharm 2017; Roche 2019; Sanofi 2019a; STADAPHARM 2017). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden zudem die Preise der medikamentösen Therapien aus der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01.05.2019 unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen. Zusätzlich wurden für die ZVT BSC öffentlich zugängliche Quellen zur Ermittlung des Verbrauchs und den Kosten verwendet (bisher bereits abgeschlossene G-BA Nutzenbewertungsverfahren, Arzneiverordnungs-Report 2018, Fallpauschalen-Katalog, EBM, Reha-Bericht 2018 der Deutschen Rentenversicherung). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums sowie eigenen Berechnungen durch die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amgen 2018. *Fachinformation Vectibix®: Stand Januar 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 22.05.2019.
2. Astra Zeneca 2018. *Fachinformation Imfinzi®: Stand September 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
3. Berufsverband der Fachärzte für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie Deutschlands e.V. (BPM) 2017. *EBM-Änderungen ab 1. Juli 2017*. Verfügbar unter: https://www.bpm-ev.de/images/PT-Rili_ab_01.07.2017_2.pdf, abgerufen am: 16.08.2018.
4. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. *European journal of dermatology : EJD* 28 (1), S. 78–81.
5. Böger R. H. und Schmidt G. 2018. *Analgetika*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 289–301.
6. Bristol-Myers Squibb 2019a. *Fachinformation Opdivo®: Stand Februar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
7. Bristol-Myers Squibb 2019b. *Fachinformation YERVOY®: Stand Februar 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
8. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. *JAMA Dermatology* 152 (1), S. 106–108.
9. ClinicalTrials.gov 2019a. *A Study of Atezolizumab (Anti-Pd-L1 Antibody) as Adjuvant Therapy After Definitive Local Therapy in Patients With High-Risk Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT03452137*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03452137?term=atezolizumab&cond=Squamous+Cell+Carcinoma&rank=1>, abgerufen am: 23.05.2019.
10. ClinicalTrials.gov 2019b. *Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108131?term=atezolizumab&cond=Squamous+Cell+Carcinoma&rank=8>, abgerufen am: 23.05.2019.
11. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. *Journal of Immunotherapy* 40 (1), S. 36–38.
12. Deutsche Rentenversicherung 2018. *Reha-Bericht 2018*. Verfügbar unter: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/Allgemein/de/Inhalt/6_Wir_ueber_uns/03_fakten_und_zahlen/03_s

tatistiken/02_statistikpublikationen/02_rehabericht_2018.pdf? blob=publicationFile&v=2, abgerufen am: 16.08.2018.

13. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: nicht kleinzelliges Lungenarzinom): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/186/>, abgerufen am: 24.05.2019.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Vismodegib (Neubewertung nach Fristablauf): Nutzenbewertung nach § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/219/>, abgerufen am: 24.05.2019.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-050*. Data on file.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 1. November 2018, veröffentlicht im BAnz AT 17.01.2019 B4, in Kraft getreten am 18. Januar 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, abgerufen am: 22.01.2019.
18. GKV-Spitzenverband 2015. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, Änderungsfassung mit Stand 1. Oktober 2015*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf, abgerufen am: 23.05.2019.
19. GKV-Spitzenverband 2018. *Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019: zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln, – gemeinsam – und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2019.pdf, abgerufen am: 13.05.2019.
20. HAEMATO PHARM AG 2012. *Fachinformation Cisplatin-HAEMATO®: Stand Juni 2012*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
21. InEK GmbH 2018. *Fallpauschalen-Katalog: G-DRG-Version 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-drug.de/content/download/7900/58890/version/2/file/Fallpauschalenkatalog+2019_180928.pdf?pk_campaign=drug19&pk_kwd=fpk19, abgerufen am: 13.05.2019.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 27.06.2018.

23. Kasperk C. und Ziegler R. 2018. *Osteoporosemittel*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 715–724.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018a. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 10330 - Komplex Wundbehandlung*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=10330&s=Suchen>, abgerufen am: 16.08.2018.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018b. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 35401 - Tiefenpsychologische Psychotherapie (KZT 1, Einzelbehandlung)*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=35401&s=Suchen>, abgerufen am: 16.08.2018.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2018c. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 35402 - Tiefenpsychologische Psychotherapie (KZT 2, Einzelbehandlung)*. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/html/13259.php?srt=relevance&stp=fulltext&q=35402&s=Suchen>, abgerufen am: 16.08.2018.
27. Lauer-Fischer 2019a. *Atezolizumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
28. Lauer-Fischer 2019b. *Avelumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
29. Lauer-Fischer 2019c. *Bleomycin - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
30. Lauer-Fischer 2019d. *Carboplatin - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
31. Lauer-Fischer 2019e. *Cetuximab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
32. Lauer-Fischer 2019f. *Cisplatin - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
33. Lauer-Fischer 2019g. *Durvalumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
34. Lauer-Fischer 2019h. *Fluorouracil - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
35. Lauer-Fischer 2019i. *Ipilimumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
36. Lauer-Fischer 2019j. *Methotrexat - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
37. Lauer-Fischer 2019k. *Natriumchlorid - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
38. Lauer-Fischer 2019l. *Nivolumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
39. Lauer-Fischer 2019m. *Panitumumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
40. Lauer-Fischer 2019n. *Pembrolizumab - Preis- und Produktstand 01.05.2019*. Data on file.
41. Lohse M. J. und Müller-Oerlinghausen B. 2018a. *Hypnotika und Sedativa*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 553–562.
42. Lohse M. J. und Müller-Oerlinghausen B. 2018b. *Psychopharmaka*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 733–762.
43. medac 2018. *Fachinformation Methotrexat 15 Injektionslösung medac®: Stand Mai 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.

44. Merck 2018a. *Fachinformation Bavencio®: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
45. Merck 2018b. *Fachinformation Erbitux®: Stand Oktober 2018*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
46. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade*. JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
47. Mössner J. 2018. *Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 587–609.
48. MSD 2019. *Fachinformation KEYTRUDA®: Stand April 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
49. Onkovis 2016. *Fachinformation Carboplatin onkovis®: Stand November 2016*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
50. Ribero S., Stucci L. S., Daniels G. A. et al. 2017. *Drug therapy of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: is there any evidence?* Curr Opin Oncol 29 (2), S. 129–135.
51. ribosepharm 2017. *Fachinformation Ribofluor®: Stand Februar 2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
52. Robert C., Migden M. R., Peris K. et al. 2019. *Unlocking the Potential of Immuno-Oncology in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Role of Checkpoint Blockade*. European Medical Journey (EMJ) 7 (Suppl 1), S. 2–10.
53. Roche 2019. *Fachinformation Tecentriq®: Stand März 2019*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 23.05.2019.
54. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.
55. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten (IFA) – Neuaufnahmen Arzneimittel Libtayo®*. Data on file.
56. Schwabe U. 2018a. *Antiepileptika*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 373–384.
57. Schwabe U. 2018b. *Corticosteroide*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 475–480.
58. Schwabe U., Paffrath D., Ludwig W.-D. et al. (Hrsg.) 2018c. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer.
59. STADAPHARM 2017. *Fachinformation BLEO-cell®: Stand Juli 2017*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 23.05.2019.
60. Statistisches Bundesamt 2019. *Körpermaße nach Altergruppen und Geschlecht: Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2017*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

[Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html](#), abgerufen am: 10.05.2019.

61. Zawinell A. und Schwabe U. 2018. *Antiallergika*, in: Schwabe U. et al. (Hrsg.), *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, S. 303–317.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen sind der Fach- und Produktinformation von LIBTAYO® entnommen worden (Sanofi 2019).

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-20 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT > 3 und $\leq 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ und $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 3 mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO® unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO [®] unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO [®] , wenn die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO [®] unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatz- therapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO [®] , wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebennieren- insuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO [®] unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, an- schließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO [®] , wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO [®] unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO [®] , wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens- Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO [®] unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, an- schließend ausschleichend absetzen
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Wiederaufnahme von LIBTAYO [®] , wenn sich die Hautreaktion verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
		Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, an- schließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Umgehend symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis	Grad 2	LIBTAYO® unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 klinische Anzeichen oder Symptome einer oben nicht aufgeführten immunvermittelten Nebenwirkung	LIBTAYO® unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO®, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 Nebenwirkung (Endokrinopathien ausgenommen) Wiederauftretende schwere immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen)	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
(einschließlich jedoch nicht begrenzt auf: Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis, Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulo-neuropathie, Entzündung des Zentralnervensystems, Autoimmun-myokarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Myalgie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, Myasthenia gravis) ^b	Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich		
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (upper limit of normal) a: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden. b: Beobachtet bei LIBTAYO® oder anderen monoklonalen Anti-PD-1/-PD-L1-Antikörpern.			

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO[®] verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO[®] bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO® empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO® bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr < 30 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO® wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor.

Art der Anwendung

LIBTAYO® ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu verabreichen.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der im Abschnitt „Liste der sonstigen Bestandteile“ genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Zur Verbesserung der Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sind der Name und die Chargenbezeichnung des angewendeten Produkts eindeutig zu dokumentieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet. Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden

zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zur Bestätigung einer immunvermittelten Nebenwirkung und zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechend zu untersuchen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Pneumonitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

Immunvermittelte Kolitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln.

Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie.

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln.

Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet. Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet. Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung.

Bei Patienten mit schwerer oder lebensbedrohlicher (Grad ≥ 3) Hyperglykämie ist die Anwendung von Cemiplimab zu unterbrechen und Antidiabetika oder Insulin zu verabreichen. Die Anwendung von Cemiplimab kann fortgesetzt werden, wenn unter der Insulin-Ersatztherapie oder Antidiabetika der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut (einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet.

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten. Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis und Meningitis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln.

Infusionsbedingte Reaktionen

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden.

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten mit aktiven Infektionen oder immunsupprimierte Patienten waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt „Pharmakodynamische Eigenschaften“.

Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann.

Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet.

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung müssen Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung. Dies beinhaltet die Aufbewahrung der Infusionslösung im Infusionsbehälter bei Raumtemperatur und die Anwendungsdauer der Infusion.
oder
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt „Dauer der Haltbarkeit“.

Art und Inhalt des Behältnisses

LIBTAYO® ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*Zubereitung und Anwendung*

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO® ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.
- Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO® entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.
- LIBTAYO® ist als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung zu infundieren.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

LIBTAYO® ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe auch EMA 2019).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird (EMA 2019).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben basieren auf dem EU-Risikomanagement-Plan (RMP) und werden zusammenfassend im EPAR veröffentlicht (EMA 2019).

Der RMP, der Bestandteil der Zulassungsunterlagen ist, beschreibt die Aktivitäten des pU, um die Risiken bei der Anwendung von Cemiplimab zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch (In-Label-Use) zu sichern. Tabelle 3-21 beschreibt alle Maßnahmen zur Risikominimierung („Proposed Risk Minimization Activities“). Des Weiteren werden in Tabelle 3-22 laufende und zusätzlich geplante Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans aufgeführt.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis sowie andere immunvermittelte Nebenwirkungen)	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von LIBTAYO® beachten? • Abschnitt 3, Wie ist LIBTAYO® anzuwenden? • Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? Verkaufsabgrenzung: Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass
Infusionsbedingte Reaktionen	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: • Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.3, Gegenanzeigen • Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung • Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Packungsbeilage: • Abschnitt 2, Was sollten Sie vor der Anwendung von LIBTAYO® beachten? • Abschnitt 3, Wie ist LIBTAYO® anzuwenden?	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Abschnitt 4, Welche Nebenwirkungen sind möglich? Verkaufsabgrenzung: Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.	
Wichtige potenzielle Risiken		
Fehlende Wirkung aufgrund von Anti-Drug-Antibodies	Der relevante Text befindet sich in den folgenden Abschnitten der Fachinformation: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Verkaufsabgrenzung: Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.	Keine
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	Es werden keine Aktivitäten zur Risikominimierung vorgeschlagen.	Keine
Quelle: (EMA 2019)		

Tabelle 3-22: Tabelle der laufenden und zusätzlich geplanten Pharmakovigilanz-Studien / Aktivitäten im Rahmen des Pharmakovigilanz-Plans

Studie/Aktivität Art, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Behandelte Sicherheits- bedenken	Status	Termin für die Einreichung des Zwischen- oder Abschluss-berichts
Studie R2810-ONC-1540: Eine Phase-II-Studie mit REGN 2810, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen den Programmed cell death-1 (PD-1)-Rezeptor, bei Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (Gruppe 6) Kategorie 2	Bestätigung der Wirksamkeit sowie der Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (metastasiert oder lokal fortgeschritten), die mit 350 mg Cemiplimab Q3W intravenös behandelt werden.	- Immunvermittelte Nebenwirkungen (immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis sowie andere immunvermittelte Nebenwirkungen) - Infusionsbedingte Reaktionen - Langzeit-Sicherheit - Fehlende Wirkung aufgrund von Anti-Drug-Antibodies	Geplant	Zwischenbericht: 31. März 2023
Studie R2810-ONC-1540: Eine Phase-II-Studie mit REGN 2810, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen den <i>Programmed cell death</i> -1 (PD-1)-Rezeptor, bei Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (Gruppe 1, 2 und 3) Kategorie 2	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (metastasiert oder lokal fortgeschritten), die mit 350 mg Cemiplimab Q3W intravenös behandelt werden. Die Studie wird zusätzliche Sicherheitsdaten von bis zu ca. 3,5 Jahren für Patienten aus den Gruppen 1 und 2 sowie ca. 2,5 Jahre für die Gruppe 3 zur Verfügung stellen.	Langzeit-Sicherheit	Laufend	Abschlussbericht: 31. Oktober 2022
Quelle: (EMA 2019)				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitte 3.4.1, 3.4.2 und 3.4.3 wurden der Fach- und Produktinformation von LIBTAYO® sowie dem EPAR entnommen (EMA 2019; Sanofi 2019). Für die Erstellung des Abschnittes 3.4.4 wurde der EPAR verwendet (EMA 2019).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment Report for Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.

2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®*. Data on file.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		
Quelle: (Sanofi 2019)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels hat den Stand von Juni 2019.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®. Data on file.