

**Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 C

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

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

Stand: 16.07.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	28
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	66
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen	13
Tabelle 3-2: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz des BCC und aBCC	20
Tabelle 3-3: Berechnung der Patientenpopulation mit aBCC, die in Deutschland mit einem HHI behandelt werden.....	22
Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenpopulation mit aBCC, die in Deutschland voraussichtlich mit einem HHI behandelt werden	24
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	25
Tabelle 3-6: Berechnung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Cemiplimab (LIBTAYO®).....	26
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	37
Tabelle 3-9: Relevante Therapieoptionen im Rahmen von BSC	39
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	53
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	67
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab	11
Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus des Basalzellkarzinoms	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluoruracil
AAP	Apothekenabgabepreis
aBCC	Fortgeschrittenen Basalzellkarzinom (advanced basal cell carcinoma)
ADO	Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	Best-Supportive-Care
CLcr	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
cSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGHO	Deutschen Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU4	Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor)
ICD	International Classification of Diseases
IgG4	Immunglobulin-G4
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
KBV	Kassenärztlichen Bundesvereinigung
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NCCN	National Comprehensive Cancer Networks
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMSC	Nicht-melanotischer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
OP	Operation
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PDT	Photodynamische Therapie
PK	pharmakokinetisch
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SCAR	Schwerer kutane Nebenwirkung (severe cutaneous adverse reaction)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (Tumor / Node / Metastasis)
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung
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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (AWG): Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine

Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben (Sanofi 2021). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das AWG von Cemiplimab ist Best-Supportive-Care (BSC).

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 12. August 2020 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-146 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Der G-BA benannte als Ergebnis dieser Beratung für das zum Beratungszeitpunkt vorläufige AWG „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden“ folgende ZVT (G-BA 2020b):

- 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.

Die Bestimmung der ZVT erfolgte gemäß § 6 Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2020a, 2021).

Das AWG wurde nach der Beratungsanfrage auf Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, eingegrenzt, was allerdings keine Auswirkung auf die festgelegte ZVT hat. Das Ergebnis der Beratungsanfrage ist auf das finale am 21. Juni 2021 zugelassene AWG von Cemiplimab übertragbar: „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben“ (Sanofi 2021).

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt im vorliegenden Dossier der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT von Cemiplimab im oben genannten AWG.

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 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 4. 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.

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2020-B-146) zugrunde gelegt (G-BA 2020a, 2020b; Sanofi 2020). Das vorliegende AWG ist der Fachinformation von Cemiplimab (LIBTAYO®) entnommen (Sanofi 2021).

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang: 2020-B-146 Cemiplimab. Stand: September 2020.* Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-146.* Data on file.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 3. Juni 2021.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.

4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2020. *Anforderungsformular für eine Beratung: Cemiplimab, Vorgang 2020-B-146*. Data on file.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

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.

Cemiplimab (LIBTAYO®) ist im AWG „Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben“ zugelassen (Sanofi 2021b). Im Folgenden werden die Erkrankung und die Zielpopulation charakterisiert.

Das Basalzellkarzinom – die Erkrankung

Das BCC gehört wie das kutane Plattenepithelkarzinom zum nicht-melanotischen Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer*, NMSC). Rund drei Viertel der NMSC-Diagnosen sind BCC (Asgari 2015; NCIN 2013; RKI 2019b). In der hellhäutigen Bevölkerung hat es die höchste Inzidenzrate aller Krebserkrankungen (Lomas 2012).

Wie der Name impliziert, entwickeln sich die Tumore aus den Basalzellen der Epidermis. Die am häufigsten betroffenen Stellen sind der Kopf und der Hals (54,0 %), gefolgt von Rumpf (33,2 %) und Extremitäten (12,4 %) (RKI 2019b; Schäfer 2014). In der Zulassungsstudie von Cemiplimab für das laBCC und das mBCC lagen sogar bei 89,3 % der Patienten die Tumore in der Kopf-Hals-Region (Regeneron 2020). Das BCC ist durch ein vielfältiges Erscheinungsbild und ein langsames, lokal infiltrierendes Wachstum charakterisiert. Die Heilungschancen durch eine kurative Operation sind gut, dennoch liegen selbst bei Komplettresektion relativ hohe Rezidivraten von 6 % vor (Codazzi 2014; Koelblinger 2018). Eine Metastasierung ist möglich, wenn auch sehr selten (Nguyen-Nielsen 2015; Rubin 2005).

Tödlich ist das BCC nur in wenigen Fällen. Allerdings wachsen bei aggressiven und fortgeschrittenen Formen Tumorausläufer in tiefere Gewebeschichten ein und zerstören Knochen und Knorpel. Dies führt zum Funktionsverlust wichtiger Strukturen und aufgrund der häufigen Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich (siehe oben) in vielen Fällen zu deutlich sichtbaren Entstellungen (siehe Abbildung 3-1). Beide Effekte (Entstellung, Funktionsverlust) führen zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität der Betroffenen (Seth 2017).

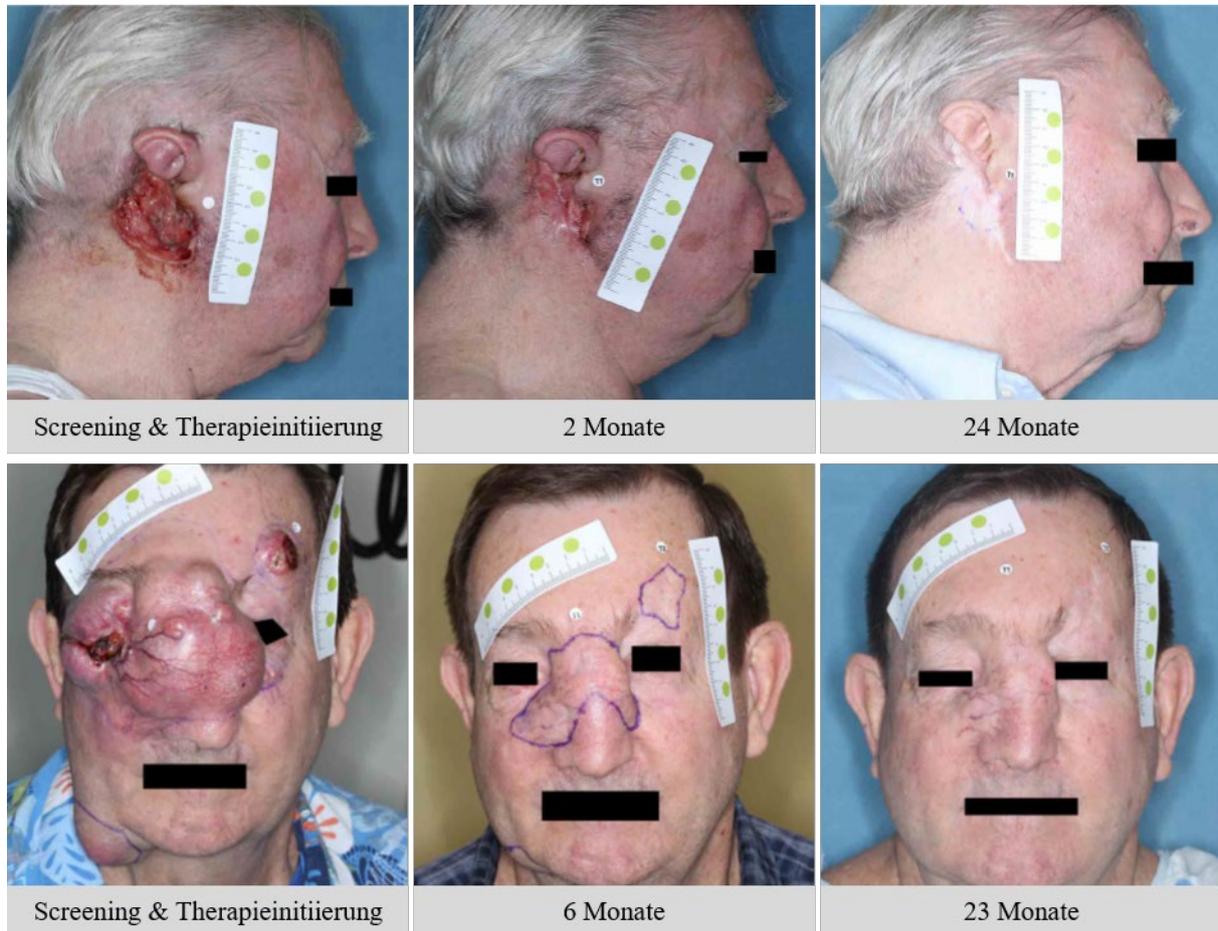


Abbildung 3-1: Studie R2810-ONC-1620 – Fotodokumentation zweier Patienten mit laBCC nach Krankheitsprogression unter einem HHI vor, während und zum Ende der Behandlung mit Cemiplimab

Zu Screening und Initiierung der Cemiplimab-Therapie (links), nach zwei bzw. sechs Monaten (Mitte) und nach 23 bzw. 24 Monaten (rechts) Therapie mit Cemiplimab.

HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom

Ätiologie und Risikofaktoren

Die fehlerhafte Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung des BCC (Marzuka 2015; Peterson 2015). In einer Studie wurden mittels Gensequenzierung in 85 % der untersuchten BCC, Mutationen in Genen des Hedgehog-Signaltransduktionswegs nachgewiesen (Bonilla 2016). Die Identifizierung zusätzlicher

Treibergene für BCC lässt allerdings auf ein komplexeres genetisches Netzwerk von Krebs-assoziierten Genen und die Beteiligung weiterer Signalwege schließen (Bonilla 2016; Pellegrini 2017).

Zudem weist das BCC die höchste Tumormutationslast aller Krebsarten auf (Bonilla 2016; Jayaraman 2014). Die Pathogenese steht in engem Zusammenhang mit einer hohen UV-Belastung (RKI 2019b). Diese, u. a. bedingt durch eine intensive Sonnenexposition, gilt als größter Risikofaktor. Ein heller Hauttyp, die geographische Lage, das zunehmende Alter, Kontakt mit chemischen Karzinogenen, chronisch-entzündliche Hautveränderungen, Immunsuppression und eine genetische Prädisposition werden als zusätzliche Risikofaktoren angeführt (Verkouteren 2017).

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

Das Risiko für die Entstehung von BCC ist altersabhängig. Das mittlere Erkrankungsalter liegt laut Robert Koch-Institut (RKI) in Deutschland derzeit für Männer bei 73 Jahren und für Frauen bei 71 Jahren (RKI 2017). Obwohl die Erkrankungsrate mit höherem Alter steigt, erkranken auch zunehmend jüngere Patienten (Muzic 2017). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (RKI 2017).

Natürlicher Verlauf

Das BCC wächst langsam und zeichnet sich durch ein lokal infiltrierendes Tiefenwachstum aus (AWMF 2018). Zu Beginn handelt es sich meist um eine kleine, kaum sichtbare Verhärtung (AWMF 2021). Die Patienten mit BCC berichten häufig von langsam wachsenden, nicht heilenden Läsionen, die manchmal bluten und jucken (Cameron 2019). Unbehandelt können sich die Tumore zu fortgeschrittenen BCC (*advanced basal cell carcinoma*, aBCC) entwickeln. In der heterogenen Gruppe der aBCC unterscheidet man zwischen lokal fortgeschrittenen und metastasierten Formen (Mohan 2014). Das sehr seltene mBCC geht mit einer hohen Mortalität einher. Von der Metastasierung betroffene Strukturen sind vorwiegend Lymphknoten, Knochen, Lunge und Leber (McCusker 2014). Beim laBCC handelt es sich um oftmals große Läsionen, die tiefer in die Hautschichten wachsen und das umliegende Gewebe zerstören. Die Ausdehnung des Tumors und der Verlust der Strukturen erschwert die Therapie des laBCC (AWMF 2018). Zwischen der initialen Diagnose bis zum Krankheitsprogress zum laBCC oder der Ausbildung von Metastasen können mehrere Jahre bis hin zu Jahrzehnten liegen (Grob 2017; Wysong 2013). Deutlich wird, dass fortgeschrittene Formen des BCC meist die Folge einer langen Historie ohne Behandlung oder mit wiederholtem Therapieversagen und Rezidiven sind (Cameron 2019; EDF 2019).

Klassifikationsschema

Zwar existiert eine Stadieneinteilung nach den Kategorien Primärtumor / regionale Lymphknoten / Fernmetastasen (*Tumor / Node / Metastasis*, TNM) für das BCC, allerdings ist diese im klinischen Alltag aufgrund des lokal destruierenden und zumeist nicht metastasierenden Wachstums des BCC nicht sinnvoll (AWMF 2018). Vielmehr wird das BCC mit Hilfe einer Risikostratifizierung zur Einschätzung der Rezidivierungstendenz klassifiziert (AWMF 2018; Bichakjian 2018; EDF 2019; NCCN 2021).

Bei der Einteilung der Risikostufen in ein hohes und niedriges Rezidivrisiko spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Für die Einordnung des BCC in die Kategorie mit hohem Rezidivrisiko muss nur einer der in Tabelle 3-1 angeführten Faktoren zutreffen (AWMF 2018; NCCN 2021).

- Die **Lokalisation** eines BCC im Gesichts- und Kopfbereich gilt als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv. Ein hohes Rezidivrisiko liegt für Tumore in der H-Zone vor. Diese umfasst Nase, Augenlider, Augenbrauen und periorbitale Bereiche, Lippen, Kieferwinkel, Schläfe, Ohren und periaurikuläre Bereiche sowie Hände, Füße und Genitale. Ein moderates Rezidivrisiko für BCC in der M-Zone (u. a. Wange, Stirn, Unterlippe, Hals) wird von einem niedrigem Rezidivrisiko in der L-Zone (Rumpf, Extremitäten) unterschieden.
- Der **Tumordurchmesser** ist in Abhängigkeit von der Lokalisation ausschlaggebend für die Risikoeinstufung. Mit zunehmender Größe des BCC steigt das Rezidivrisiko.
- Ein erhöhtes Risiko eines Lokalrezidivs besteht zudem nach einem **vorherigen Rezidiv** und in Arealen, die mit **ionisierender Strahlung** behandelt wurden.
- Die **Unterscheidung der Subtypen** des klinisch und histopathologisch sehr vielfältigen BCC ist ebenfalls ausschlaggebend. Als aggressive Formen werden sklerodermiforme, infiltrative, metatypische und mikronoduläre Subtypen eingestuft. Diese sind aufgrund des destruktiven Tiefenwachstums und der subklinischen Ausdehnung, sowie höherer lokaler Rezidivraten deutlich schwieriger zu behandeln (Cameron 2019; Marzuka 2015).
- Ein **perineurales Wachstum** des BCC geht ebenfalls mit einem hohen Rezidivrisiko einher.

Tabelle 3-1: Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen

	Hohes Rezidivrisiko	Niedriges Rezidivrisiko
Horizontaler Tumordurchmesser und Lokalisation^a	H-Zone \geq 6 mm	H-Zone < 6 mm
	M-Zone \geq 10 mm	M-Zone < 10 mm
	L-Zone \geq 20 mm	L-Zone < 20 mm
Begrenzung	schlecht definiert	gut definiert
Lokalrezidiv	ja	nein
Tumor auf Radioderm	ja	nein
(Histologischer) Subtyp	sklerodermiform	nodulär
	infiltrativ	superfiziell
	metatypisch	adenoid
	mikronodulär	trabekulär

	Hohes Rezidivrisiko	Niedriges Rezidivrisiko
		infundibulozystisch
		zystisch
		fibroepithelial
Perineurales Wachstum	ja	nein
a: H-Zone: „zentrales“ Gesicht - Augenlider, Augenbrauen, periorbitale Bereiche, Nase, Oberlippe, Kieferwinkelregion, prä- und postaurikuläre Bereiche, Ohren, Schläfen, Genitale, Hände, Füße; M-Zone: Wangen, Stirn, Kinn, Unterlippe, Kapillitium, Hals, prätibiale Bereiche; L-Zone: Rumpf, Extremitäten Quelle: modifiziert nach (AWMF 2018; NCCN 2021).		

Diagnose und Therapiemöglichkeiten

Bei Verdacht auf ein BCC sollte eine Ganzkörperuntersuchung der Haut mittels nicht-invasiver diagnostischer Verfahren durchgeführt werden. Anhand der in Tabelle 3-1 beschriebenen Faktoren wird das Risiko für ein Rezidiv oder eine aggressive Ausbreitung beurteilt. Die Sicherung des Befunds erfolgt histologisch. Eine weiterführende Diagnostik mit Schnittbildgebung ist bei laBCC, sowie bei Verdacht auf ein perineurales Wachstum oder eine Metastasierung indiziert.

Als Therapie für das BCC stehen initial nicht-medikamentöse Behandlungsmethoden sowie verschiedene Arzneimittel zur Verfügung. Grundsätzlich ist eine kurative Operation mit dem Ziel der Kompletresektion die Therapie der ersten Wahl. Hierbei wird die schnittrandkontrollierte Entnahme des Gewebes der klassischen Exzision mit Sicherheitsabstand vorgezogen. Des Weiteren kommen bei niedrigem Rezidivrisiko und geringer Tumordicke auch Methoden zur oberflächlichen Gewebeentfernung und Arzneimittel zur topischen Anwendung zum Einsatz (siehe Abbildung 3-2). Ist eine Operation bei dickeren Tumoren mit niedrigem Rezidivrisiko und bei BCC mit hohem Rezidivrisiko, für die grundsätzlich eine Operation angezeigt wäre, kontraindiziert, bietet die Strahlentherapie eine Alternative.

Bei fortgeschrittenen Tumoren ist die Operation oftmals aufgrund bestimmter Tumormerkmale wie z. B. der Ausbreitung des Tumors, der Lokalisation oder der Infiltration von tiefen Strukturen, des Gesundheitszustandes oder der Patientenpräferenz keine Option. In einem interdisziplinären Tumorboard wird die patientenindividuell bestgeeignete Therapie diskutiert (siehe Abbildung 3-2). Als nicht-medikamentöse Therapieoption steht die Strahlentherapie zur Verfügung. Die einzige zugelassene medikamentöse zielgerichtete Therapie für Patienten mit aBCC ist allerdings die systemische Behandlung mit HHI. Die gängigen deutschen und europäischen Leitlinien verweisen zudem auf die Teilnahme an klinischen Studien und erwähnen im Zuge dessen speziell die Immun-Checkpoint-Inhibitoren (AWMF 2018; EDF 2019). In den 2021 aktualisierten Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) wird Cemiplimab bereits als systemische Therapieoption für

Patienten mit laBCC und mBCC, die zuvor mit einem HHI behandelt wurden oder für die ein HHI nicht geeignet ist, empfohlen (NCCN 2021).

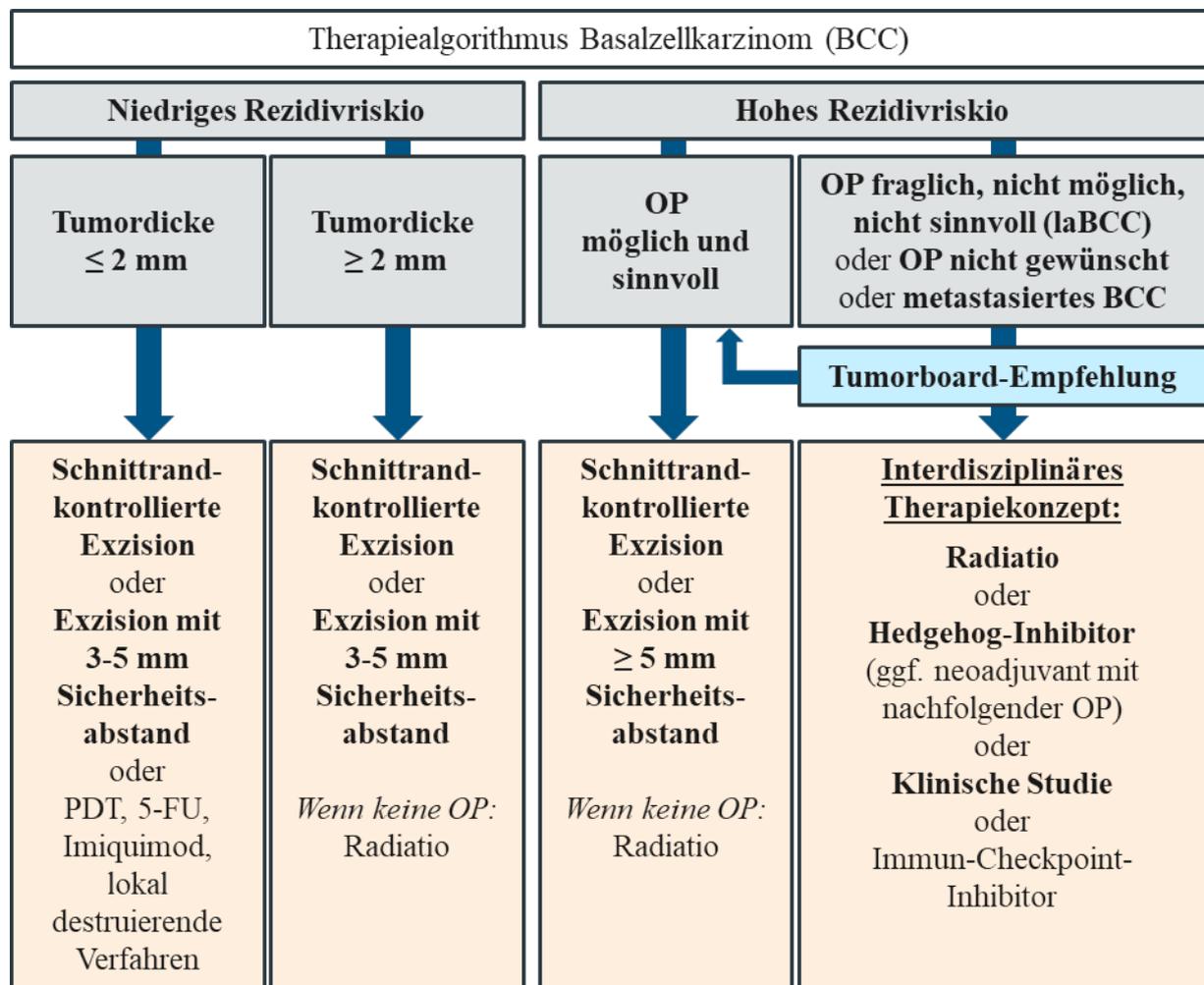


Abbildung 3-2: Therapiealgorithmus des Basalzellkarzinoms

Fett gedruckt: starke Empfehlung; Normal gedruckt: abgeschwächte bzw. offene Empfehlung.

Wegen unzureichender Evidenz ist der Grenzwert der Tumordicke als Orientierung zu verstehen.

5-FU: 5-Fluoruracil; BCC: Basalzellkarzinom; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; OP: Operation; PDT: Photodynamische Therapie

Quelle: modifiziert nach (AWMF 2018).

Nach einer Therapie mit HHI war bis jetzt keine weitere medikamentöse zielgerichtete Therapie zugelassen. Zudem ist für Patienten mit aBCC, bei denen die Erkrankung trotz vorheriger Therapie mit HHI fortgeschritten ist oder die aufgrund von Nebenwirkungen die Therapie abbrechen mussten, eine Operation, Strahlentherapie oder lokale Therapie nicht angezeigt (G-BA 2020a). Es kommt nur noch eine Therapie im Rahmen von BSC in Betracht. Als BSC wird eine Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA 2020a). Beim aBCC umfasst BSC u. a. Maßnahmen zur

Schmerzlinderung, die Therapie von Funktionsverlust und -einschränkungen, das Wundmanagement, sowie psychologische Therapie und Betreuung.

Es handelt sich bei BSC um keinen kausalen Therapieansatz und eine Spontanremission unter BSC ist nicht belegt (G-BA 2014, 2018c). In der deutschen klinischen Praxis kommen deshalb trotz Fehlen ausreichender Evidenz HHI auch als Zweitlinientherapie zum Einsatz. Außerdem werden, obwohl bisher nicht zugelassen, Patienten bereits mit Programmed cell death protein-1 (PD-1)-Antikörpern therapiert und die Erstattung der Therapiekosten fallweise bei den Krankenkassen angefragt (G-BA 2020b; Herms 2019).

Die Zielpopulation

Gemäß dem neuen hier zur Bewertung stehenden AWG ist Cemiplimab (LIBTAYO®) als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, indiziert (Sanofi 2021b). Für die relevante Patientenpopulation ist daher gemäß vorstehenden Ausführungen zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnis in Deutschland keine Therapiemöglichkeit mit ausreichender Evidenz empfohlen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die Angabe von Quellen.

Patienten mit aBCC weisen äußerlich sichtbare Tumore und Ulzerationen von verschiedenem Ausmaß auf. Hautirritationen, Jucken, Blutungen und Schmerzen können damit einhergehen. Das den Tumor charakterisierende destruierende Tiefenwachstum führt bei fortgeschrittener Erkrankung neben dem Funktionsverlust der Strukturen, oftmals zu schweren Entstellungen (siehe Abbildung 3-1). Dies hat beim BCC, besonders durch die häufige Lokalisation an Kopf und Hals, einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen (Hay 2014). Nicht nur die physischen Einschränkungen, sondern auch die aus den großen Ulzerationen und Entstellungen resultierenden psychologischen und psychosozialen Auswirkungen sind für die Betroffenen groß (Seth 2017).

Die als einzige zielgerichtete Therapie bei Kontraindikation einer kurativen Operation oder Strahlentherapie zugelassenen HHI Sonidegib und Vismodegib zeigen nicht bei allen Patienten ein gutes Ansprechen bzw. eine gute Verträglichkeit. Dies führt bei einem weiteren

Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten starker Nebenwirkungen zum Absetzen der Therapie mit HHI (Lear 2018; Sekulic 2017). Die Abbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression und Nebenwirkungen unter Therapie mit HHI beliefen sich in den Zulassungsstudien BOLT (Sonidegib, IaBCC) und ERIVANCE (Vismodegib, IaBCC und mBCC) nach einer Studienlaufzeit von 18,5 bzw. 20,5 Monaten auf 39,3 % und 43,7 % bei einer medianen Behandlungsdauer von 8,9 bzw. ca. 10 Monaten (Migden 2015; Sekulic 2012a, 2012b). Zum Datenschnitt der Vismodegib-Studie 39 Monate nach Rekrutierung hatten 49,1 % der Patienten mit aBCC die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen und Krankheitsprogression abgebrochen (Sekulic 2017). Um die unter Therapie mit HHI auftretenden Nebenwirkungen gering zu halten, wird in vielen deutschen Kliniken das Therapiemanagement durch den Einsatz von Therapiepausen variiert (EDF 2019; G-BA 2018b; Lacouture 2016).

Für Patienten mit aBCC waren bisher nach Therapie mit einem HHI alle lokalen Therapiemaßnahmen und aktiven, evidenzbasierten, medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft. Die Möglichkeit eines Wechsels des Wirkmechanismus einer zugelassenen, zielgerichteten Therapie bestand bisher nicht. Es blieben im Rahmen von BSC medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2020a). Die Schmerzen und Wunden wurden therapiert, mögliche Verfahren gegen den Funktionsverlust sowie psychologische Betreuung kamen zum Einsatz. Wie auch schon bei den Nutzenbewertungsverfahren von Vismodegib festgestellt, sind Spontanremissionen unter BSC nicht bekannt (G-BA 2014, 2018c). So besteht ohne weitere kausale medikamentöse Therapiealternative für die Betroffenen unter BSC keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung der Erkrankung.

Im klinischen Versorgungsalltag hat dieser hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die fehlende Aussicht auf eine Remission unter BSC dazu geführt, dass der Einsatz von HHI auch unter nicht optimalen Bedingungen zuweilen aufrechterhalten wird. Grundsätzlich für eine wiederholte Therapie zugelassen, wurden die Wirkstoffe Sonidegib und Vismodegib in der klinischen Praxis als kausale Alternative zu BSC als Zweitlinientherapie eingesetzt (G-BA 2018b; Herms 2019).

Des Weiteren haben im klinischen Versorgungsalltag Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim aBCC bereits vor Zulassung von Cemiplimab an Bedeutung gewonnen. Die sehr hohe Mutationslast des Tumors macht das BCC zu einem guten Kandidaten für eine Immuntherapie. Laut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden sie bei Patienten, die mit HHI austherapiert sind, im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland bereits off-label eingesetzt und die Erstattung bei den Krankenkassen angefragt (G-BA 2020b). Auch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigen, dass diese Option innerhalb der letzten Jahre zunehmend bei Krankheitsprogression trotz der Therapie mit HHI in Erwägung gezogen wird. Der verstärkte Einsatz dieser off-label Therapie im klinischen Alltag unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im AWG.

Cemiplimab ist der erste für das laBCC und mBCC zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor. Mit Cemiplimab steht eine Behandlungsoption zur Verfügung, die eine weiterführende systemische Therapie nach der Behandlung mit HHI ermöglicht. Gemäß dem zugelassenen AWG ist Cemiplimab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, indiziert (Sanofi 2021b). Patienten mit aBCC zeigen bei einer Behandlung mit Cemiplimab ein signifikantes klinisches Ansprechen und eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion. Mit einem zudem günstigen Sicherheitsprofil, deckt Cemiplimab den bestehenden therapeutischen Bedarf bei den fortgeschrittenen Formen des BCC.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das AWG von Cemiplimab umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben (Sanofi 2021b).

Die fortgeschrittenen Formen des BCC werden nur wenig in der Literatur beschrieben. Berichtete Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz des aBCC sind wenig belastbar und darüber hinaus mit großen Spannbreiten versehen. Ein Grund dafür ist die Seltenheit dieser fortgeschrittenen Tumore. Es handelt sich beim BCC im Allgemeinen zwar um eine der häufigsten Krebserkrankungen weltweit, allerdings sind die Heilungschancen bei frühzeitiger Diagnose sehr gut (ADP 2021; RKI 2019a).

Grundsätzlich erfolgt die Erfassung des BCC in epidemiologischen Krebsregistern lediglich unter der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-10 C44 „Nicht-melanotischer Hautkrebs“, zusammen mit dem kutanen Plattenepithelkarzinom (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cSCC) und sonstigen Formen des „hellen Hautkrebs“. Nur Erstdiagnosen werden registriert. Die Dokumentation des NMSC ist

von unterschiedlicher Vollständigkeit, wird aber in einigen Regionen zunehmend besser (RKI 2016, 2019a). In den wenigen epidemiologischen Registern mit nahezu vollständiger Erfassung des NMSC, machen diese bis zu 25 % aller bösartigen Neubildungen bei einem Anteil von nur 0,25 % aller Krebssterbefälle aus (RKI 2010). Aufgrund der guten Prognose und dem geringen Metastasierungsrisiko ist es daher international üblich, dass BCC und andere NMSC-Formen bei der Darstellung der Häufigkeit der Krebserkrankungen insgesamt nicht zu berücksichtigen (RKI 2019a).

Die Zahlen des RKI gelten als allgemein akzeptierte Datenquelle für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland. In der aktuellen Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ basieren die Schätzungen für das NMSC auf den Daten der sechs Bundesländer Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland, Mecklenburg-Vorpommern (bis 2015) und Rheinland-Pfalz als Referenzregionen. Erstmals werden zeitliche Trends der geschätzten bundesweiten Inzidenz des NMSC basierend auf den Registerdaten von 2006 bis 2016 dargestellt (RKI 2019a). Eine Aufschlüsselung der Prävalenz und Inzidenz nach Tumorarten innerhalb dieser Gruppe erfolgt nicht. Ferner liegen für das laBCC und mBCC keine bundesweiten epidemiologischen Daten vor.

Für das Jahr 2016 berichtet das RKI für NMSC bei Frauen 107.018 und bei Männern 122.730 Neuerkrankungen bei einem mittleren Erkrankungsalter von 73 und 75 Jahren. Die jährliche altersstandardisierte Erkrankungsrate lag bei 143,0 Fällen/100.000 bzw. 184,1 Fällen/100.000. Die Mortalität war mit 378 Frauen und 520 Männern sehr gering. Wie viele Neuerkrankungen dem BCC zuzuordnen sind, ist in der Publikation „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ nicht aufgeführt, wird im Text allerdings mit „rund drei Viertel der NMSC“ beschrieben (RKI 2019a). 2014 lag der Anteil der BCC Neuerkrankungen bei 83.700 Frauen und 85.400 Männern von insgesamt 116.500 bzw. 105.300 Neuerkrankungen für NMSC. Das entsprach 76,2 % der neuen NMSC Fälle bei einem medianen Erkrankungsalter von 71 und 73 Jahren (RKI 2017). Für das Jahr 2012 wurde ein BCC Anteil von 77,1 % berichtet (RKI 2015).

Für die Inzidenz des aBCC liegen keine Daten vor. Für den Anteil an laBCC Patienten konnte eine Publikation einer monozentrischen retrospektiven Studie des Universitätsklinikums Zürich (Schweiz) identifiziert werden (Dreier 2014). Von 9.652 Patienten mit BCC hatten 11 ein laBCC ohne Indikation für eine Operation oder Strahlentherapie und waren damit für eine Therapie mit einem HHI geeignet. Dies entspricht einem Anteil von 0,114 % aller Patienten mit BCC. Eine Inzidenz des mBCC von 0,0039 % an allen BCC wird in einer Übersichtsarbeit, der Daten aus den nationalen dänischen Registern des Zeitraums 1997 bis 2010 zugrunde liegen, berichtet (Nguyen-Nielsen 2015). Von insgesamt 126.627 BCC Patienten wurden fünf mit mBCC identifiziert.

Tabelle 3-2: Übersicht ausgewählter Publikationen zur Inzidenz und Prävalenz des BCC und aBCC

Erkrankung	Spezifikation	Häufigkeit Frauen / Männer	Länderbezug / Jahr	Quelle
ICD-10 C44				
	Fallzahlen	107.018 / 122.732 Gesamt: 229.750	Deutschland / 2016	(RKI 2019a)
	Fallzahlen – Prognose	119.700 / 145.000 Gesamt: 264.700	Deutschland / 2020	(RKI 2019a)
	Standardisierte Erkrankungsrate ^a	143,0 / 184,1	Deutschland / 2016	(RKI 2019a)
	Standardisierte Erkrankungsrate ^a - Prognose	151,4 / 203,5	Deutschland / 2020	(RKI 2019a)
	Jährliche Steigerung der Inzidenz ^b	3,6 %	Deutschland / 2016	(RKI 2019a)
BCC				
	Inzidenz – Anteil an ICD-10 C44	75,0 %	Deutschland / 2016	(RKI 2019a)
	1-Jahres-Prävalenz	0,06 – 0,10 %	Italien / 2009 – 2013	(Degli Esposti 2015)
laBCC				
	Inzidenz (Anteil an BCC)	0,114 %	Schweiz / 2007 – 2011	(Dreier 2014)
	Prävalenz (Anteil an BCC)	0,25 %	Großbritannien / 2007 – 2012	(Lear 2016)
mBCC				
	Inzidenz (Anteil an BCC)	0,0039 %	Dänemark / 1997 – 2010	(Nguyen- Nielsen 2015)
	Prävalenz (Anteil an BCC)	0,0085 % ^c	Dänemark / 1997 – 2010	(Nguyen- Nielsen 2015)
aBCC, die mit einem HHI behandelt werden				
	Anteil an aBCC ^d	79 %	EU4 / 2020	(Basset- Seguin 2021)

Erkrankung	Spezifikation	Häufigkeit Frauen / Männer	Länderbezug / Jahr	Quelle
<p>a: Pro 100.000 Personen, altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung</p> <p>b: Einfache Wachstumsrate der Inzidenz berechnet anhand der Inzidenz des Jahres 2016 und der vom RKI prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2020</p> <p>c: Berechnet durch die Übertragung des Verhältnisses der Inzidenz des laBCC zur Inzidenz des mBCC auf die Prävalenz des laBCC</p> <p>d: 100 % Konsens wurde für aBCC (laBCC und mBCC) erreicht. Für die beiden Patientengruppen mit laBCC und mBCC ist kein Unterschied im Anteil der mit HHI behandelten Patienten indiziert</p> <p>aBCC: fortgeschrittenes BCC; BCC: Basalzellkarzinom; EU4: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom</p>				

Für das NMSC liegen hohe Prävalenzen vor. Im Jahr 2016 berichtete das RKI eine 5-Jahres-Prävalenz von etwas über eine Million, eine 1-Jahres-Prävalenz wird nicht angegeben. Eine Aufschlüsselung der Tumorarten erfolgt ebenfalls nicht (RKI 2019a). Die Darstellung der Prävalenz für das BCC ist nicht nur in der nationalen Gesundheitsberichterstattung, sondern auch international unzureichend.

Für die Prävalenz des BCC wurde eine italienische Quelle identifiziert (Degli Esposti 2015). In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden die zwischen 2009 und 2013 detektierten stationär behandelten BCC Fälle dreier italienischer Gesundheitseinrichtungen analysiert. Die Prävalenzrate des BCC wurde mit 0,06 % bis 0,10 % angegeben (Degli Esposti 2015). Die Angaben sind aufgrund der Beschränkung auf stationär behandelte Patienten mit Unsicherheiten behaftet. Da der Hauttyp einen Risikofaktor für die Entstehung des BCC darstellt, ist die Übertragbarkeit der Daten italienischer Patienten für Deutschland möglicherweise eingeschränkt. Weitere europäische Quellen, deren Daten sich besser auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen, liegen jedoch nicht vor.

Die hohe Prävalenz und Überlebensrate des NMSC und des BCC beruht auf den guten Heilungschancen bei frühzeitiger Diagnose. Auf das laBCC und mBCC ist dies nicht übertragbar. Die fortgeschrittenen aggressiv, destruierend wachsenden Tumore lassen sich meist nicht mehr durch eine Operation entfernen (AWMF 2018). Zudem liegt beim mBCC die Überlebenszeit im Mittel zwischen 24 und 87 Monaten (McCusker 2014). In Großbritannien wurde die Prävalenzrate des laBCC mit 0,25 % der BCC Prävalenz angegeben. Von 64.126 zwischen 2007 und 2012 ambulant und stationär erfassten Patienten mit BCC wurden 159 Patienten mit laBCC identifiziert, welche nicht für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet waren (Lear 2016). Diese Quelle für die Prävalenzdaten des laBCC aus Großbritannien, sowie die oben für die Berechnung der Inzidenz des laBCC und mBCC genannten Daten aus der Schweiz und Dänemark (Dreier 2014; Nguyen-Nielsen 2015) erscheinen aufgrund des vergleichbaren Versorgungskontexts, der geografischen Nähe und einer vergleichbaren Sonnenexposition zu Deutschland als valide Quellen. Für die Prävalenz des mBCC liegen keine Daten vor, weshalb das Verhältnis der Inzidenzen von laBCC zu mBCC

auf die Prävalenzrate des laBCC übertragen wird, um die Prävalenzrate des mBCC zu berechnen. Diese liegt somit bei 0,0085 % der Prävalenz des BCC.

Tabelle 3-3: Berechnung der Patientenpopulation mit aBCC, die in Deutschland mit einem HHI behandelt werden

	Häufigkeit	Anzahl der Patienten	Quelle
Inzidenz			
Inzidenz ICD-10 C44 (Prognose für das Jahr 2020)		264.700	(RKI 2019a)
Inzidenz BCC	75,0 %	198.525	(RKI 2019a)
Inzidenz laBCC	0,114 %	226	(Dreier 2014)
Inzidenz mBCC	0,0039 %	8	(Nguyen-Nielsen 2015)
Inzidenz aBCC	Gesamt	234	
Prävalenz			
Bevölkerung Deutschland im Jahr 2020		83.190.556	(Destatis 2021)
Prävalenz BCC	0,06 %	49.914	(Degli Esposti 2015)
	0,10 %	83.191	(Degli Esposti 2015)
Prävalenz laBCC	0,25 %	124 – 206	(Lear 2016)
Prävalenz mBCC	0,0085 %	4 – 7	(Nguyen-Nielsen 2015)
Prävalenz aBCC	Gesamt	128 – 213	
Inzidenz und Prävalenz			
Patienten mit aBCC		362 – 447	
Für die weitere Berechnung herangezogene Patientenpopulation mit aBCC			
Patienten mit aBCC (Inzidenz als Untergrenze, Inzidenz plus Prävalenz als Obergrenze)		234 – 447	
Patienten mit aBCC, die mit einem HHI behandelt werden	79 %	185 – 353	(Basset-Seguin 2021)
aBCC: fortgeschrittenes BCC; BCC: Basalzellkarzinom; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom			

Die Berechnung der Inzidenz und Prävalenz erfolgt für das Jahr 2020 und wird anschließend auf das Jahr 2021 extrapoliert. Die Basis für die Inzidenz bilden die prognostizierten Fallzahlen des RKI für die ICD-10 C44 „Nicht-melanotischer Hautkrebs“ (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3). BCC sind 75,0 % der NMSC (RKI 2015; RKI 2019a). 0,114 % der BCC sind laBCC, 0,0039 % der BCC sind mBCC (Dreier 2014; Nguyen-Nielsen 2015). Der Bevölkerungsstand Deutschlands, die Spanne der Prävalenzrate des BCC von 0,06 % bis 0,10 % (Degli Esposti 2015), die Prävalenz des laBCC als Anteil von 0,25 % der BCC Prävalenz (Lear 2016), sowie davon abgeleitet die Prävalenz des mBCC von 0,0085% werden für die Berechnung der in 2020 prävalenten Patienten mit aBCC herangezogen (Tabelle 3-2, Tabelle 3-3). Daraus ergibt sich eine Spanne für die Patientenpopulation mit aBCC von 362 bis 447 Betroffenen, bei einer Inzidenz von 234 und einer Prävalenz von 128 bis 213 Patienten für das Jahr 2020.

Die Obergrenze der Population gleicht mit 447 Patienten der Obergrenze der im Bewertungsverfahren des HHI Sonidegib vom G-BA bestätigten Zielpopulation für Patienten mit laBCC (G-BA 2018a) (436 Patienten, siehe unten). Die im G-BA-Beschluss angeführte GKV-Population von ca. 130 bis 350 Patienten für 2018 entspricht bei Rückrechnung des GKV-Anteils und Extrapolation der Patientenzahlen mit der im folgenden Abschnitt abgeleiteten Steigerungsrate der Inzidenz von 3,60 % einer Gesamtpopulation mit laBCC von ca. 162 bis 436 Patienten im Jahr 2020. Im Verfahren von Vismodegib waren ca. 280 GKV-Patienten mit laBCC und 15 Patienten mit mBCC für 2016 angegeben (G-BA 2016), was ca. 383 Patienten mit aBCC im Jahr 2020 gleichzusetzen ist.

Damit liegt die Untergrenze des Bewertungsverfahrens von Sonidegib für das laBCC mit 162 Patienten deutlich niedriger als die in Tabelle 3-3 berechnete Untergrenze der Patientenpopulation mit aBCC von 362 Betroffenen, die grundsätzlich für eine HHI Therapie in Frage kommen. Die Population mit aBCC aus dem Bewertungsverfahren von Vismodegib liegt mit 383 Patienten nahe an der vorgenannten Untergrenze von 362 Patienten und damit auch noch deutlich unter dem zur Spanne in Tabelle 3-3 gehörigen Mittelwert von 405 Patienten. Niedrigere Zahlen werden auch durch Real-World-Daten gestützt (IQVIA 2020). Im Juli 2020 wurden 533 GKV-Packungen der HHI Erivedge[®] und Odomzo[®] in Deutschland in den Praxen und im ambulanten Bereich in der Datenbank IMS[®] LRx registriert. Diese deckt 80 % der Verschreibungen ab. Unter Berücksichtigung regionaler Schwankungen auf Ebene der GKV-Einheiten ergeben sich 625 GKV-Packungen für Deutschland. Um von der Anzahl der verordneten Packungen auf die Anzahl der Patienten schließen zu können, wurde eine Dossierung von einer Tablette pro Tag angesetzt. Außerdem war eine Karenzzeit von 20 Tagen (oder 20 % der Therapiedauer, je nachdem, welcher Wert höher ist) ohne Versorgung zur Überbrückung zwischen verschiedenen Behandlungsepisoden erlaubt. Demnach erhielten 202 GKV-Patienten bzw. 229 Patienten mit laBCC (bei Berücksichtigung des GKV-Anteils für 2020 von 88,3 %) im Juli 2020 eine Therapie mit einem HHI (IQVIA 2020). Die Real-World-Daten sind mit Unsicherheiten behaftet, verweisen aber dennoch auf eine starke Überschätzung der errechneten Untergrenze aus Inzidenz und Prävalenz von 362 Patienten mit aBCC, die für einen Behandlung mit HHI grundsätzlich geeignet sind (Tabelle 3-3).

Basierend auf den unterstützenden Daten aus den Bewertungsverfahren der HHI und den Real-World-Daten, wird für die weiteren Berechnungen für die Untergrenze die Inzidenz der Patienten mit aBCC (234 Patienten) und für die Obergrenze die Inzidenz plus Prävalenz (447 Patienten) herangezogen.

79 % aller Patienten mit aBCC werden mit einem HHI behandelt. Dies ergab im Jahr 2020 ein Delphi Panel mit elf erfahrenen Onkologen und Dermatologen aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien (Basset-Seguin 2021). Die Population der Patienten mit aBCC, die mit einem HHI therapiert werden, umfasst damit für das Jahr 2020 185 bis 353 Patienten.

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 die Angabe von Quellen.

In Deutschland ist die Inzidenz des NMSC und damit auch des BCC steigend. Eine deskriptive Analyse der Daten der Jahre 1998 bis 2010 von 11 deutschen Krebsregistern zeigte eine deutliche Erhöhung der Inzidenz des NMSC von 43,1 Fällen/100.000 auf 105,2 Fälle/100.000. Die Analyse zeigte zudem, dass die Anstiege der Inzidenzen von NMSC und BCC vergleichbar sind (Rudolph 2015). Auch stiegen die Inzidenzraten nach der flächendeckenden Einführung des Hautkrebscreenings 2008 deutlich an, haben sich aber zuletzt stabilisiert (RKI 2019a).

Im Jahr 2016 lag die Inzidenz des NMSC in Deutschland bei 229.750 Patienten. Das RKI prognostizierte für 2020 eine Inzidenz von 264.700 Patienten (RKI 2019a). Dies entspricht einem Anstieg der Inzidenz des NMSC von 2016 auf 2020 von 15,2 %. Es ergibt sich eine mittlere jährliche einfache Wachstumsrate der Inzidenz von 3,60 %. Wie oben ausgeführt, ist dies auf das BCC übertragbar, und wird auch für das aBCC übernommen, da keinerlei Zahlen für die Steigerung der Inzidenz und auch keinerlei Anhaltspunkte für einen anderweitigen Verlauf für die fortgeschrittene Form des BCC vorliegen.

Für die Extrapolation der Patientenpopulation des aBCC auf 2021 bzw. die kommenden fünf Jahre wird die jährliche Wachstumsrate der Inzidenz des NMSC mit 3,60 % angesetzt.

Tabelle 3-4: Entwicklung der Patientenpopulation mit aBCC, die in Deutschland voraussichtlich mit einem HHI behandelt werden

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Min. Patienten	185	192	198	206	213	221	229
Max. Patienten	353	366	379	393	407	422	437

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: 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)
Cemiplimab (LIBTAYO®)	94 – 180	83 – 158

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Cemiplimab (LIBTAYO®) ist für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, indiziert (Sanofi 2021b). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation umfasst für das Jahr 2021 94 bis 180 Patienten. Davon sind 83 bis 158 Patienten gesetzlich krankenversichert.

Tabelle 3-6: Berechnung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Cemiplimab (LIBTAYO®)

Population 2021	Häufigkeit	Anzahl der Patienten		Quelle
		Min	Max	
Patienten mit aBCC, die mit einem HHI behandelt werden		192	366	(Basset-Seguin 2021) (Abschnitt 3.2.3)
Patienten, die eine Therapie mit einem HHI aufgrund von Progression oder Nebenwirkungen abbrechen	49,1 %	94	180	(Sekulic 2017)
GKV-Zielpopulation - aBCC	88,1 %	83	158	(BMG 2021; Destatis 2021)
aBCC: fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor Quelle: (Sanofi 2021a)				

Ausgangsbasis aBCC

Basis der Berechnung der Zielpopulation bildet die für das Jahr 2021 extrapolierte Patientenpopulation mit aBCC, die mit einem HHI behandelt werden. Die Berechnung erfolgt anhand der Prognose zur Inzidenz des NMSC des RKI für das Jahr 2020 (RKI 2019a), mittels des prozentualen Anteils des BCC an NMSC (RKI 2015; RKI 2019a), sowie anhand des aus einer Schweizer Studie ermittelten prozentualen Anteils des laBCC und anhand einer Übersichtsarbeit zu Daten der nationalen dänischen Register des mBCC an BCC (Dreier 2014; Nguyen-Nielsen 2015). Außerdem wurde die Prävalenz der Patienten mit aBCC über den Bevölkerungsstand Deutschlands, die BCC Prävalenz aus einer italienischen Kohortenstudie (Degli Esposti 2015) und den Angaben bezüglich des laBCC Anteils aus Großbritannien (Lear 2016) berechnet. Die Prävalenz des mBCC wurde, da keine Daten vorlagen, anhand des Inzidenzverhältnisses von laBCC und mBCC und dessen Übertragung auf die Prävalenz des laBCC berechnet. Die Summe aus der Obergrenze der Inzidenz und Prävalenz wurde als maximale Zielpopulation angesetzt. Der Anteil der Patienten mit aBCC, die mit einem HHI behandelt werden, beruht auf einem Delphi Panel mit erfahrenen Onkologen und Dermatologen aus Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien (Basset-Seguin 2021). Die für den Zeitraum von 2016 bis 2020 berechnete mittlere jährliche Steigerung der Inzidenzrate des NMSC von 3,60% wurde für die Extrapolation herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Zielpopulation der Patienten mit aBCC, die mit einem HHI behandelt werden, umfasst damit 192 bis 366 Patienten für 2021 (Tabelle 3-4).

Zur Berechnung der Zielpopulation wurden folgende Schritte und Quellen herangezogen:

Anteil der Patienten, die nach Krankheitsprogression unter einem HHI oder nach Unverträglichkeit gegen einen HHI für eine weitere Therapie geeignet sind

Es gibt zahlreiche Gründe, warum Patienten nach Therapie mit einem HHI nicht für eine weitere Therapie geeignet sind: z. B. die persönliche Entscheidung des Patienten, ein schlechter Allgemeinzustand, der eine weitere systemische Therapie nicht zulässt, oder die fehlende Eignung für eine Immuntherapie. Cemiplimab ist für die Behandlung von erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC) indiziert, bei denen nach oder unter HHI-Therapie eine Krankheitsprogression oder eine Unverträglichkeit aufgetreten ist (Sanofi 2021b). Daher können für die Ableitung des Anteils der Patienten, die nach HHI-Behandlung für eine weitere Therapie geeignet sind, die diesbezüglichen Daten der Langzeitauswertung der Zulassungsstudie des HHI Vismodegib zum Datenschnitt 39 Monate nach Abschluss der Rekrutierung herangezogen werden. Diese zeigten, dass 49,1 % der 104 Patienten mit aBCC die Therapie mit Vismodegib wegen Nebenwirkungen (21,2 %) oder Krankheitsprogression (27,9 %) abgebrochen hatten (Sekulic 2017). Dieser Anteil wurde auch von medizinischen Fachexperten in einem Advisory Board vom 05.11.2020 bestätigt. Die Ärzte sprachen von 40 % bis 50 % der zunächst mit einem HHI behandelten Patienten, die aufgrund von Progression oder Unverträglichkeit die Therapie abbrechen und für die eine weitere systemische Therapie mit einem Anti-Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)-Inhibitor wie Cemiplimab (LIBTAYO®) geeignet und notwendig ist.

Bei einem Anteil von 49,1 % der Patienten mit aBCC, die mit einem HHI behandelt wurden und nach Abbruch für eine anschließende Therapie mit Cemiplimab geeignet sind, umfasst die Zielpopulation eine Spanne von 94 bis 180 Patienten.

Anteil der gesetzlich Krankenversicherten der Patientenpopulation

Der Anteil der gesetzlich versicherten Personen an der deutschen Gesamtbevölkerung betrug im September 2020 88,1 % (BMG 2021; Destatis 2021). Basierend auf der ermittelten Anzahl der Patienten in der Zielpopulation folgt daraus eine Spanne von 83 bis 158 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	<i>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</i>	83 bis 158
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten mit aBCC, die zuvor mit einem HHI behandelt wurden, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben der Inzidenz und Prävalenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, 83 bis 158.

Für diese Patienten bestand bislang ein ungedeckter therapeutischer Bedarf von erheblichem Ausmaß. Nach Behandlung mit einem HHI standen lediglich supportive Therapiemaßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Rahmen von BSC zur Verfügung. Die aktiven, evidenzbasierten, medikamentösen Therapieoptionen waren ausgeschöpft. Der bereits vor Zulassung von Cemiplimab (LIBTAYO®) zunehmende Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der klinischen Praxis des aBCC verdeutlicht die Notwendigkeit einer kausalen Therapie zur Behandlung von Patienten mit aBCC, die bereits eine Therapie mit HHI erhalten haben (G-BA 2020b).

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab (LIBTAYO®) wurde nun die erste und einzige zielgerichtete Therapie für diese Patienten zugelassen. Aufgrund der in Modul 4.3 dargestellten Ergebnisse der Phase II-Studie REGN2810-ONC-1620 und des hohen ungedeckten medizinischen Bedarfs wird davon ausgegangen, dass für die GKV-Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI aufweisen, bei einer Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO®) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen besteht.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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.

Der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.5 liegt eine orientierende Literaturrecherche für das BCC vom 18. Januar 2021 zugrunde. Die Suche erfolgte in englischer und deutscher Sprache auf PubMed / MEDLINE, in nationalen und internationalen Fachjournalen, Fachbüchern und auf Internetseiten deutscher und europäischer Fachgesellschaften. Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz in Abschnitt 3.2.3 und die Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurden außerdem Daten offizieller deutscher Quellen wie RKI, Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und Statistisches Bundesamt herangezogen. Auch wurden relevante Fachinformationen, Dokumente und Veröffentlichungen des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), sowie Studienunterlagen der Zulassungsstudie REGN2810-ONC-1620 von Cemiplimab (LIBTAYO®) referenziert (Regeneron 2020).

Die in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden von einem Reviewer hinsichtlich der Verwendbarkeit anhand des Titels und Abstracts beurteilt. Bei Eignung wurde der Volltext herangezogen. Der Einschluss der Publikationen erfolgte bei relevantem Informationsgewinn bezogen auf das BCC und das aBCC zu einem der folgenden Themen: Beschreibung, Verlauf und Klassifikation der Erkrankung; Therapie und aktuelle Leitlinienempfehlungen; Therapeutischer Bedarf im AWG von Cemiplimab; Angaben zu Prävalenz oder Inzidenz in Deutschland oder Daten vergleichbarer Regionen, die Aussagen

über die epidemiologische Situation in Deutschland erlauben. Aktuelle Daten zur Prävalenz oder Inzidenz des NMSC in Deutschland wurden ebenfalls berücksichtigt.

Die Informationen wurden bis zum 08. Juni 2021 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018. *S2k-Leitlinie Basalzellkarzinom der Haut (Aktualisierung 2017/18): AWMF-Registernummer 032-021*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0211_S2k_Basalzellkarzinom-der-Haut_2018-09_01.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) 2021. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs: Version 2.0 – März 2021, AWMF-Registernummer 032-021*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hautkrebspraeventationsleitlinie_1.1/Version_2/LL_Pr%C3%A4vention_von_Hautkrebs_Langversion_2.0.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
3. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention e. V. (ADP) 2021. *Hautkrebs: Fakten*. Verfügbar unter: <https://www.hautkrebs-screening.de/de/hautkrebs/Fakten.php>, abgerufen am: 04.02.2021.
4. Asgari M. M., Moffet H. H., Ray G. T. et al. 2015. *Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012*. *JAMA dermatology* 151 (9), S. 976–981.
5. Basset-Seguín N., Martín-Algarra S., Rabanel S. et al. 2021. *P-023 Using a Modified Delphi Panel to Understand Epidemiology and Treatment Patterns in Europe for Advanced Basal Cell Carcinoma Patients in the Post-Hedgehog Pathway Inhibitor Setting: 10th World Congress of Melanoma in conjunction with 17th EADO Congress*. Verfügbar unter: <https://www.abstractserver.com/wcm2021/ebook/#382>, abgerufen am: 08.06.2021.
6. Bichakjian C., Armstrong A., Baum C. et al. 2018. *Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 78 (3), S. 540–559.

7. Bonilla X., Parmentier L., King B. et al. 2016. *Genomic analysis identifies new drivers and progression pathways in skin basal cell carcinoma*. Nature Genetics 48 (4), S. 398–406.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2020*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
9. Cameron M. C., Lee E., Hibler B. P. et al. 2019. *Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations*. Journal of the American Academy of Dermatology 80 (2), S. 321–339.
10. Codazzi D., van der Velden J., Carminati M. et al. 2014. *Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management*. Journal of plastic surgery and hand surgery 48 (1), S. 38–43.
11. Degli Esposti L., Sangiorgi D., Buda S. et al. 2015. *Disease Prevalence and Healthcare Resources Consumption in Patients with Basal Cell Carcinoma in Italian Lhus*. Value in Health 18 (7), S. A484.
12. Dreier J., Cheng P. F., Bogdan Alleman I. et al. 2014. *Basal cell carcinomas in a tertiary referral centre: a systematic analysis*. The British journal of dermatology 171 (5), S. 1066–1072.
13. European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2019. *Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines*. European journal of cancer 118 (n.a.), S. 10–34.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. *Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vismodegib: Vom 6. Februar 2014*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2884/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_ZD.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib: Vom 4. August 2016*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2672/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.04.2020.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sonidegib: Vom 2. August 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3432/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_BAnz.pdf, abgerufen am: 28.04.2020.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Sonidegib: am 25. Juni 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-348/2018_06_25_Wortprotokoll_Sonidegib_D-338.pdf, abgerufen am: 29.04.2020.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sonidegib: Vom 2. August 2018*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5165/2018-08-02_AM-RL-XII_Sonidegib_D-338_TrG.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-146*. Data on file.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-146 Cemiplimab*. Data on file.
21. Grob J. J., Lear J., Guminski A. et al. 2017. *Free Communications: FC3.6 Retrospective chart review to characterize real-world patients with difficult-to-treat (dt) Basal Cell Carcinoma (BCC) who are potential candidates for Hedgehog Pathway Inhibitors (HPIs)*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 31 (S3), S. 34–48.
22. Hay R. J., Johns N. E., Williams H. C. et al. 2014. *The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions*. The Journal of investigative dermatology 134 (6), S. 1527–1534.
23. Herms F., Lambert J., Grob J.-J. et al. 2019. *Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients*. Journal of Clinical Oncology 37 (34), S. 3275–3282.
24. IQVIA 2020. *IMS® LRx - HHI On Drug Patients*. Data on file.
25. Jayaraman S. S., Rayhan D. J., Hazany S. et al. 2014. *Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing*. The Journal of investigative dermatology 134 (1), S. 213–220.
26. Koelblinger P. und Lang R. 2018. *New developments in the treatment of basal cell carcinoma: update on current and emerging treatment options with a focus on vismodegib*. OncoTargets and therapy 11, S. 8327–8340.

27. Lacouture M. E., Dréno B., Ascierto P. A. et al. 2016. *Characterization and Management of Hedgehog Pathway Inhibitor-Related Adverse Events in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma*. *The oncologist* 21 (10), S. 1218–1229.
28. Lear J., Jakubanis R., Silvey M. et al. 2016. *Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK*. *Journal of Clinical Oncology* 34 (15_suppl), S. e18247-e18247.
29. Lear J. T., Migden M. R., Lewis K. D. et al. 2018. *Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 32 (3), S. 372–381.
30. 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.
31. Marzuka A. G. und Book S. E. 2015. *Basal Cell Carcinoma: Pathogenesis, Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Histopathology, and Management*. *The Yale journal of biology and medicine* 88 (2), S. 167–179.
32. McCusker M., Basset-Seguín N., Dummer R. et al. 2014. *Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease*. *European journal of cancer* 50 (4), S. 774–783.
33. Migden M. R., Guminski A., Gutzmer R. et al. 2015. *Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial*. *The Lancet Oncology* 16 (6), S. 716–728.
34. Mohan S. V. und Chang A. L. S. 2014. *Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations*. *Current dermatology reports* 3, S. 40–45.
35. Muzic J. G., Schmitt A. R., Wright A. C. et al. 2017. *Incidence and Trends of Basal Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*. *Mayo Clinic proceedings* 92 (6), S. 890–898.
36. National Cancer Intelligence Network (NCIN) 2013. *Non-melanoma skin cancer in England, Scotland, Northern Ireland, and Ireland: NCIN Data Briefing*. Verfügbar unter: http://www.ncin.org.uk/publications/data_briefings/non_melanoma_skin_cancer_in_england_scotland_northern_ireland_and_ireland, abgerufen am: 09.06.2021.
37. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Basal Cell Skin Cancer: Version 2.2021*. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
38. Nguyen-Nielsen M., Wang L., Pedersen L. et al. 2015. *The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997-2010*. *European Journal of Dermatology* 25 (5), S. 463–468.

39. Pellegrini C., Maturo M. G., Di Nardo L. et al. 2017. *Understanding the Molecular Genetics of Basal Cell Carcinoma*. International journal of molecular sciences 18 (11), S. 2485–2500.
40. Peterson S. C., Eberl M., Vagnozzi A. N. et al. 2015. *Basal cell carcinoma preferentially arises from stem cells within hair follicle and mechanosensory niches*. Cell stem cell 16 (4), S. 400–412.
41. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020. *Interim Clinical Study Report: A Phase 2 Study of REGN2810, A Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy - R2810-ONC-1620*. Data on File.
42. Robert Koch-Institut (RKI) 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Praevalenzbroschuere/praevalenzbroschuere_node.html, abgerufen am: 05.02.2021.
43. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>, abgerufen am: 04.02.2020.
44. Robert Koch-Institut (RKI) 2019a. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 25.01.2021.
45. Robert Koch-Institut (RKI) 2019b. *Nicht-melanotischer Hautkrebs (heller Hautkrebs): ICD-10 C44*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Nicht-melanotischer-Hautkrebs/nicht-melanotischer-hautkrebs_node.html, abgerufen am: 09.06.2021.
46. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (ZfKD) 2015. *Krebs in Deutschland 2011/2012: 10. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 10.07.2020.
47. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (ZfKD) 2017. *Krebs in Deutschland für 2013/2014: 11. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 10.07.2020.
48. Rubin A. I., Chen E. H. und Ratner D. 2005. *Basal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 353 (21), S. 2262–2269.
49. Rudolph C., Schnoor M., Eisemann N. et al. 2015. *Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 13 (8), S. 788–797.

50. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Berechnung der Zielpopulation*. Data on file.
51. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.
52. Schäfer I., Reusch M., Siebert J. et al. 2014. *Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors*. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 12 (9), S. 803–811.
53. Sekulic A., Migden M. R., Basset-Seguin N. et al. 2017. *Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study*. BMC cancer 17 (1), S. 332.
54. Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. et al. 2012a. *Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma*. The New England Journal of Medicine 366 (23), S. 2171–2179.
55. Sekulic A., Migden M. R., Oro A. E. et al. 2012b. *Supplementary Appendix: Supplement to: Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med 2012; 366:2171-9*. The New England Journal of Medicine 366 (23), S. n.a.
56. Seth D., Cheldize K., Brown D. et al. 2017. *Global Burden of Skin Disease: Inequities and Innovations*. Current dermatology reports 6 (3), S. 204–210.
57. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Durchschnittliche Bevölkerung - Deutschland 2016*. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0040&bypass=true&levelindex=0&levelid=1612468731097#abreadcrumb>, abgerufen am: 09.06.2021.
58. Verkouteren J. A. C., Ramdas K. H. R., Wakkee M. et al. 2017. *Epidemiology of basal cell carcinoma: scholarly review*. The British journal of dermatology 177 (2), S. 359–372.
59. Wysong A., Aasi S. Z. und Tang J. Y. 2013. *Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011*. JAMA dermatology 149 (5), S. 615–616.

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 mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-8 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom Quelle: (Sanofi 2021b)				
<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 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-8 zeigt das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab und die im AWG von Cemiplimab als ZVT festgelegte Therapiemöglichkeit BSC. Das AWG umfasst erwachsene Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben. Der G-BA führt als Begründung zur festgelegten ZVT aus, dass keine ausreichende Evidenz für den Einsatz der grundsätzlich im AWG von Cemiplimab zugelassenen HHI Vismodegib und Sonidegib vorliegt (G-BA 2020a). Außerdem seien Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche im klinischen Versorgungsalltag aufgrund fehlender Alternativen zunehmend eingesetzt und erstattet wurden, nicht zugelassen (gewesen) (G-BA 2020a, 2020b). Von der AkdÄ werden in diesem Zusammenhang Pembrolizumab und Cemiplimab erwähnt (G-BA 2020b). Um den klinischen

Versorgungsalltag widerzuspiegeln, werden die Kosten von Pembrolizumab zum Einsatz beim aBCC in der dem Dossier beigefügten Kostenberechnungstabelle ergänzend dargestellt (Sanofi 2021a). Da Pembrolizumab für das Basalzellkarzinom nicht zugelassen ist, erfolgt die Berechnung anhand der Dosierungsangaben aus der klinischen Studie NCT02690948 (Chang 2019). Auch wenn bei der Bestimmung der ZVT HHI im AWG von Cemiplimab in Form eines wiederholten Einsatzes nicht berücksichtigt wurden, finden diese als Zweitlinientherapie dennoch in der klinischen Praxis Anwendung (Herms 2019). Die Jahrestherapiekosten der beiden Wirkstoffe Vismodegib und Sonidegib werden deshalb ebenfalls in der Kostenberechnungstabelle aufgeführt (Sanofi 2021a).

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Gemäß der Fachinformation von LIBTAYO® beträgt die empfohlene Dosis als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, 350 mg Cemiplimab alle drei Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 7 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Patienten können mit LIBTAYO® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität behandelt werden. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Sanofi 2021b).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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 (G-BA 2020a).

Es sind keine Publikationen und Leitlinienempfehlungen für BSC speziell zur Behandlung von Patienten mit aBCC vorhanden. Die deutsche S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung sowie vergangene G-BA Verfahren in den vergleichbaren Indikationen mBCC und cSCC führen unterschiedliche medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen an, die im Rahmen von BSC Anwendung finden (AWMF 2021; Roche 2016; Sanofi 2019). Die Wahl der Therapiemaßnahmen erfolgt patientenindividuell. Medikamentöse Therapien zur Linderung von Schmerzen und Angstzuständen, Behandlungen im Rahmen des Wundmanagements, sowie die palliative Strahlentherapie und Operation werden berücksichtigt. Zudem werden Psychotherapien und Rehabilitationsmaßnahmen BSC zugeordnet. Tabelle 3-9 zeigt eine Übersicht der relevanten Therapieoptionen.

Tabelle 3-9: Relevante Therapieoptionen im Rahmen von BSC

Maßnahme	Symptome
Medikamentöse Therapien	
Antidepressiva	Depression, Angst, Schmerz
Benzodiazepine	Angst und Panikattacken, Dyspnoe
Kortikosteroide	Dyspnoe, symptomatische Hirnmetastasen und Rückenmarkskompression, Übelkeit und Erbrechen, Inappetenz, Juckreiz
Opioidanalgetika	Dyspnoe, Schmerzen
Nicht-opioide Analgetika	Schmerzen
Antihistaminika	Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen
Neuroleptika	Juckreiz
Metoclopramid	Übelkeit und Erbrechen
Laxanzien	Obstipation
Antiepileptika	Krampfanfälle, neuropathische Schmerzen
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
Quelle: modifiziert nach (AWMF 2021; Sanofi 2019)	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell	Patientenindividuell
BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom			
<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 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	17	1 x 350 mg intravenös	1 x 350 mg x 17 = 5.950,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell	Patientenindividuell	Patientenindividuell
BSC: Best-Supportive-Care; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Die Informationen zu Cemiplimab in Tabelle 3-11 basieren auf den Angaben der Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2021b). Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung. Cemiplimab wird in einer fixen Dosis von 350 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht. Es werden pro Patient 17 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Die Angaben zur ZVT in Tabelle 3-11 beruhen auf der Definition von BSC als patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (G-BA 2020a). Die Behandlungstage pro Jahr können von Patient zu Patient variieren. Der Verbrauch pro Gabe und pro Jahr ist patientenindividuell.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cemiplimab (LIBTAYO®) PZN 14350100	4.548,86 € (350 mg Konzentrat, 1 Stück)	4.290,58 € pro Packung [1,77 € ^a ; 256,51 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BSC	Patientenindividuell	Patientenindividuell
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Stand der Lauer-Tab: 01.06.2021 Quelle: (Lauer-Fischer 2021)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Zur Darstellung der Kosten von Cemiplimab wurde ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet (Tabelle 3-12). Vom AAP wurde gemäß § 130 Abs. 1 SGB V ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € pro Packung, sowie gemäß § 130a SGB V der Herstellerrabatt für patentgeschützte Fertigarzneimittel in Höhe von 7 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU) abgezogen. Für Cemiplimab (LIBTAYO®) ist nur eine Packungsgröße verfügbar. Die Kosten und Rabatte wurden aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2021 extrahiert (Lauer-Fischer 2021).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

In Tabelle 3-9 wurden relevante medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen im Rahmen von BSC dargestellt. Die Therapieauswahl findet dabei patientenindividuell statt. Über die Häufigkeitsverteilung der relevanten Maßnahmen liegen keine verwertbaren Informationen vor. Die Arzneimittelkosten für die ZVT BSC im AWG von Cemiplimab sind patientenindividuell (Tabelle 3-12).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 Fachinformation 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1x je Zyklus	17
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1x je Zyklus	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
BSC: Best-Supportive-Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom Quellen: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021; Sanofi 2021b)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 2021; Sanofi 2021b). Zudem fallen als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten für die Infusion (EBM 02100) an, die dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) zu entnehmen sind (KBV 2021). Beide GKV-Leistungen fallen pro Behandlungszyklus jeweils einmal an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Für die ZVT BSC können patientenindividuell zusätzliche GKV-Leistungen anfallen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021)	

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

Die Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurde der Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 15. Februar 2021 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) entnommen. In Teil 2 Ziffer 8 der Anlage 3 wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist (GKV-Spitzenverband 2021).

Laut EBM-Katalog (Stand 2. Quartal 2021) sind für eine intravenöse Infusion mit einer Minstdauer von 10 Minuten Kosten in Höhe von 7,45 € anzusetzen (KBV 2021).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	126,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell	Patientenindividuell
BSC: Best-Supportive-Care; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	72.939,86 €	126,65 €	1.207,00 €	74.273,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell	Patienten-individuell
BSC: Best-Supportive-Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC: lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom Quelle: (Sanofi 2021a)					

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.

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

Die in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Recherchen zu epidemiologischen Daten zeigen, dass für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, vorliegen. Damit stellen die dort genannten Patientenzahlen eine Annäherung der Zielpopulation dar. Die Anzahl der GKV-Patienten mit aBCC, die nach Progression unter einem HHI oder Unverträglichkeit gegen einen HHI für eine Immuntherapie als Zweitlinientherapie infrage kommen, und für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO®) besteht, beträgt 83 – 158. Diese Einschätzung beruht auf den Angaben der Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4.

In Deutschland ist für die Zweitlinientherapie des aBCC neben Cemiplimab (LIBTAYO®) gegenwärtig keine weitere systemische Therapie zugelassen. Die patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen im Rahmen von BSC zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität bietet keine Aussichten auf eine Besserung oder Heilung der Erkrankung. Im Versorgungsalltag führt der hohe ungedeckte Bedarf zur Aufrechterhaltung der Therapie mit HHI auch unter nicht optimalen Bedingungen, sowie zum Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren außerhalb der Zulassung (off-label). Als erster zugelassener Immun-Checkpoint-Inhibitor verändert Cemiplimab den klinischen Versorgungsalltag für Patienten mit aBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, grundlegend.

Beeinflusst werden die erwarteten Versorgungsanteile zudem durch eine Vielzahl an Faktoren.

Kontraindikationen

Eine Behandlung mit Cemiplimab ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® (Cemiplimab) mit Stand Juni 2021 lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff kontraindiziert (Sanofi 2021b). Im Abschnitt 3.4.1 des Dossiers finden sich genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cemiplimab leiden, liegen derzeit keine Daten vor. Eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils ist aus diesem Grund nicht möglich (Sanofi 2021b).

Therapieabbrüche

Bisher liegen noch keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. In der Zulassungsstudie brachen insgesamt 84 Patienten (63,6 %) bei einer medianen Behandlungsdauer von

45,8 Wochen die Therapie mit Cemiplimab ab, 19,0 % davon aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Regeneron 2020).

Patienten- und Arztpräferenzen

Es gibt bisher noch keine Untersuchungen zu Patientenpräferenzen in Deutschland im Zusammenhang mit Cemiplimab (LIBTAYO®), allerdings steht mit Cemiplimab (LIBTAYO®) die erste und einzige zugelassene, zielgerichtete Therapie im AWG zur Verfügung. Das signifikante klinische Ansprechen mit schneller, tiefer und nachhaltiger Tumorreduktion sowie ein günstiges Sicherheitsprofil sprechen für den Einsatz von Cemiplimab (LIBTAYO®) bei Patienten mit aBCC nach Therapie mit einem HHI. Eine Quantifizierung der Auswirkung auf den Versorgungsanteil kann jedoch mangels Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine ambulante Anwendung von Cemiplimab (LIBTAYO®) kann mittels intravenöser Infusion durchgeführt werden. Mangels geeigneter Daten kann eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich derzeit nicht erfolgen.

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.

Eine tatsächliche Entwicklung der Versorgungsanteile von Cemiplimab (LIBTAYO®) ist nur schwer vorherzusagen. Eine bedeutsame Veränderung der in Abschnitt 3.3.5 aufgeführten Jahrestherapiekosten pro Patient ist jedoch nicht zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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.

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch von Cemiplimab wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Cemiplimab (LIBTAYO®) mit Stand Juni 2021 entnommen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preise der medikamentösen Therapien aus der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 01. Juni 2021 unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen.. 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2021. *Leitlinienprogramm-Onkologie: Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Kurzversion 2.3 – Februar 2021, AWMF-Registernummer: 128/001OL*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLk_S3_Palliativmedizin_2021-03.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
2. Chang A. L. S., Tran D. C., Cannon J. G. D. et al. 2019. *Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study*. Journal of the American Academy of Dermatology 80 (2), S. 564–566.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-146*. Data on file.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2020-B-146 Cemiplimab*. Data on file.
5. GKV-Spitzenverband 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 15. Februar 2021*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraeg

- e/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 09.06.2021.
6. Herms F., Lambert J., Grob J.-J. et al. 2019. *Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients*. *Journal of Clinical Oncology* 37 (34), S. 3275–3282.
 7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 11.06.2021.
 8. Lauer-Fischer 2021. *LIBTAYO 350 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lösung Dsfl.: Stand 01.06.2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 06.06.2021.
 9. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020. *Interim Clinical Study Report: A Phase 2 Study of REGN2810, A Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1, in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma who Experienced Progression of Disease on Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, or were Intolerant of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy - R2810-ONC-1620*. Data on File.
 10. Roche Pharma AG (Roche) 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Vismodegib (Erivedge®): Modul 3 A - Lokal fortgeschrittenes oder symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1349/2016-02-12_Modul3A_Vismodegib.pdf, abgerufen am: 01.06.2021.
 11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019. *Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Cemiplimab (LIBTAYO®): 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*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3186/2019-07-31_Modul3A_Cemiplimab.pdf, abgerufen am: 01.06.2021.
 12. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten*. Data on file.
 13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® mit Stand Juni 2021 übernommen (Sanofi 2021).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), 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 3-17 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-17 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
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

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		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	
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	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis 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 Hormonersatztherapie, 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	

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		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, anschließend ausschleichend absetzen
		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	
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend 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 Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	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 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <p>(einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Keratitis, Stomatitis, Thyroiditis)</p>	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		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	
	<ul style="list-style-type: none"> - Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen) - Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 - Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4 - Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 - Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) - Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich 	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Infusionsbedingte Reaktionen^a			
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>). a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.			

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 (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird 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 infundiert.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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.

Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. 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 zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose/Thyroiditis)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf eine Hyperthyreose folgen. 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) 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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis und Myositis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nach Markteinführung wurden bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten zu berücksichtigen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.

Infusionsbedingte Reaktionen

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige

Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

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 (PK) 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überdosierung

Im Fall einer Überdosierung sollten 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 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).

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 der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder

- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. 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 6.3 der Fachinformation.

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 wird 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 infundiert.

- 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 beseitigen.

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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) (Stand Mai 2021) übernommen (EMA 2021b).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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.

Anhang IV des EPAR zu LIBTAYO® enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (EMA 2021b).

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 folgende Beschreibung wurde dem EPAR und dem Anhang IId des EPAR für LIBTAYO® der EMA (Stand Mai 2021) entnommen (EMA 2021a, 2021b).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	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)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 und 3 der Gebrauchsinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> <u>Verkaufsabgrenzung:</u> 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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Infusionsbedingte Reaktionen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 und 3 der Gebrauchsinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> 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
Wichtige potenzielle Risiken		
Fehlende Wirkung aufgrund von Anti-Drug-Antibodies	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> <u>Verkaufsabgrenzung:</u> 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	Nicht zutreffend.	Keine
Quelle: (EMA 2021a)		

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Im Rahmen des Risikomanagementplans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt. Alle Ärzte sowie Patienten/Pflegepersonen, die LIBTAYO voraussichtlich verordnen und anwenden werden, müssen Zugang zu einem Informationspaket, bestehend aus Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass, haben (EMA 2021b). Folgende Kernaussagen müssen in den Dokumenten enthalten sein:

Informationsbroschüre für Patienten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte

Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.

- Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, von einem Versuch der Selbstbehandlung jeglicher Symptome abzusehen, ohne vorher Rat von ihrem Arzt eingeholt zu haben.
- Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, den Patientenpass jederzeit mit sich zu führen und ihn bei allen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen (z. B. in Notfallsituationen).
- Erinnerung, dass alle bekannten und vermuteten Nebenwirkungen auch den nationalen Behörden gemeldet werden können.

Patientenpass:

- Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit LIBTAYO behandelt wird.
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.
- Kontaktdaten des Arztes, der LIBTAYO verordnet.

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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

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.

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation, der EPAR, sowie die EPAR Produktinformation Anhang I-IV von LIBTAYO[®] verwendet (EMA 2021a, 2021b; Sanofi 2021)

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) 2021a. *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: 21.06.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Produktinformation Libtayo - EMEA/H/C/004844 - II/0011: 21/06/2021*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 11.07.2021.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO[®] 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.

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 3-19: 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)
1	Infusion	LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird 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 infundiert. (Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Absatz Art der Anwendung)	ja

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)
2	PD-L1-Testung	<p>PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC</p> <p>Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind Patienten basierend auf der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mit einem validierten Test bestimmt wurde (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Absatz PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC)</p>	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Cemiplimab mit Stand zum Juni 2021 entnommen (Sanofi 2021).

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.

Die Anwendung von LIBTAYO[®] setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die nicht unmittelbar und ausschließlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängen (Sanofi 2021). Die mit der 30-minütigen Infusion verbundenen ärztlichen Leistungen werden gegenwärtig durch den EBM in Kapitel 2.1 Infusionen, Transfusionen, Reinfusionen, Programmierung von Medikamentenpumpen abgebildet und durch die EBM-Ziffer 02100 (Infusion) abgedeckt (KBV 2021). Der Nachweis der PD-L1-Expression der Tumorzellen ist ausschließlich für Patienten mit NSCLC vorgesehen und durch die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und / oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) abgebildet (KBV 2021).

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

Es wurde die EBM-Version 2021/Q2 verwendet (KBV 2021).

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. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf, abgerufen am: 11.06.2021.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 12.07.2021.