

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Regeneron GmbH

Modul 3 A

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten
mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 12.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	38
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	48
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	49
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	56
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	61
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	62
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	64

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	65
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des cSCC des Kopf-Hals-Bereichs gemäß AJCC / UICC (8. Edition)	15
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland.....	26
Tabelle 3-4: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-5: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	45
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	59
Tabelle 3-13: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen nach sicherheitsrelevanten Aspekten	59
Tabelle 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	63
Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	66

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen am Ohr vor der Behandlung mit Cemiplimab.	14
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2006 – 2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard) [57]	24
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2019 – 2020 je 100.000 [57]	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
cSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
DNS	Deoxyribonukleinsäure
EADO	European Association of Dermato-Oncology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECE	Extracapsular Extension (extrakapsuläre Extension)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EV	Epidermodysplasia verruciformis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
ICD-10	10. Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG4	Immunglobulin-G4
ITM	in-Transit-Metastasen

IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LPFV	Last Patient First Visit
LPI	Last Patient In
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer (nicht-melanotisches Hautkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death-1
PD-L1/ PD-L2	PD-Ligand 1/ PD-Ligand 2
PL	Package Leaflet (Packungsbeilage)
PNI	Perineurale Invasion
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control
UV-Strahlung	Ultraviolette Strahlung
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)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise 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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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.

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Cemiplimab (LIBTAYO®) als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien). Auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur wurde Cemiplimab in dem neuen Anwendungsgebiet am 17.11.2025 durch die Europäische Kommission europaweit zugelassen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Cemiplimab wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 13.06.2025 wie folgt festgelegt:

– beobachtendes Abwarten

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).

Regeneron beantragte eine G-BA-Beratung gemäß AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Vorgangsnummer 2025-B-094). Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 13.06.2025 statt. Zusammenfassend empfiehlt der G-BA für die adjuvante Behandlung von Patienten mit cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung, beobachtendes Abwarten als geeignete zVT [1].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 13.06.2025 entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-09.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition und Krankheitsbeschreibung

cSCC stellen maligne Neoplasien der Keratinozyten der Haut dar [1] – sie entstehen aus der Epidermis und können sich invasiv und infiltrierend über die Dermis in tiefere Bereiche ausdehnen [2]. Gemäß 10. Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) ist das cSCC unter C44 „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ klassifiziert. Zur Abgrenzung vom malignen Melanom (schwarzer Hautkrebs) wird das cSCC in der Literatur unter dem Begriff „nicht-melanotisches Hautkarzinom“ (non-melanoma skin cancer, NMSC) geführt [3]. Das cSCC gilt nach dem Basalzellkarzinom als der zweithäufigste Hauttumor (25 % aller NMSC), weist allerdings eine deutlich höhere Metastasierungsrate (5-20 %) auf [1; 4]. Wenn Fernmetastasen vorhanden sind, verschlechtert sich die Prognose und die mediane Überlebenszeit reduziert sich auf < 2 Jahre [5].

Es wird angenommen, dass ein cSCC über einen mehrstufigen Prozess entsteht, wobei Keratinozyten im Laufe der Zeit neue phänotypische Eigenschaften annehmen können, was zu einem zunehmend aggressiveren Verhalten des Tumors führen kann [6]. Die Entwicklung von cSCC in situ (intraepitheliale Neoplasie) beginnt histologisch mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien. Obwohl ein cSCC auch *de novo* entstehen kann, bildet es sich häufig aus Präkanzerosen, wie aktinischer Keratose oder Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom), die ebenfalls durch das Vorhandensein von atypischen Keratinozyten gekennzeichnet sind [1]. Unbehandelt kann das superfizielle cSCC in die Tiefe der Haut sowie über die oberflächlich sichtbaren Tumorgrenzen hinauswachsen und Tumorausläufer in tieferen Gewebeschichten wie Knochen oder Knorpel bilden. Zudem können durch eine späte Diagnose auch regionale Lymphgefäße betroffen sein [7]. Durch das Fortschreiten des cSCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und/oder Entstellungen aufgrund des Tumorwachstums, sowie von histologischen Proben oder wiederholten Operationen kommen [1; 4] - dabei ist anzumerken, dass schätzungsweise 80-90 % aller cSCC im Kopf und Halsbereich auftreten [8].

cSCC können primär in regionäre Lymphknoten metastasieren oder, seltener, Fernmetastasen ausbilden [1]. Bei rund 80 % der metastasierten Fälle handelt es sich um lokoregionäre Ausbreitungen, meist in Form von Satellitenmetastasen, in-Transit-Metastasen (ITM) oder

Lymphknotenmetastasen. Das Vorhandensein von Metastasen ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden [1; 9; 10]. Die AWMF S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) betont daher die entscheidende Bedeutung einer frühzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie [1]. Zudem ist das Auftreten multipler cSCC nicht ungewöhnlich: Etwa 50 % der Patienten entwickeln im Verlauf weitere kutane Tumore, wobei ein Großteil dieser Sekundärkarzinome bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Primärdiagnose auftritt [1].

Risikofaktoren für die Entstehung eines cSCC

Der wichtigste Risikofaktor zur Entstehung des cSCC ist die kumulative Ultraviolette (UV) Strahlung im Laufe des Lebens, wobei ultraviolettes A- (315 – 400 nm) (UVA) und B-Licht (280 – 315 nm) (UVB) für die Haut am schädlichsten sind [11]. Daher tritt das cSCC vermehrt an chronisch sonnenexponierten Bereichen wie Gesicht (insbesondere Lippe, Ohr, Nase, Wange, Augenlid) und Handrücken auf [12]. Die kanzerogene Wirkung von UV-Strahlung bewirkt u. a. die Induktion von Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren und Pyrimidin-Photoprodukten in der Deoxyribonukleinsäure (DNS) und richtet damit einen teils irreparablen Schaden im Erbgut der Zelle an, was sich in einer zunehmenden Entartung der betroffenen Zellen zeigen kann [6; 7]. Durch diese kanzerogene Wirkung der UV-Strahlung auf die DNS werden Mutationen in der Folge zunehmend wahrscheinlich, welche sich negativ auf zellregulatorische und apoptotische Mechanismen auswirken kann. Auch das Reparatursystem der Zelle, kann durch die Dimerbildung der Cyclobutan-Pyrimidinverbindungen beeinträchtigt werden. Die entstandenen Dimere sind äußerst stabil, was dazu führt, dass der DNS-Reparaturkomplex die Doppelhelix der DNS an dieser Stelle nicht mehr auftrennen kann. Dieser Schaden ist für die Zelle schwerer zu beheben und pflanzt sich bei Zellteilung bei nicht-Reparatur fort. Ein Kettenabbruch, ein Frame-Shifting, oder eine Lücke die postreplikativ aufgefüllt werden muss, können die Folgen sein. Wenn die Schäden zu groß sind und der Reparaturprozess nicht mehr erfolgreich ablaufen kann, können sich Fehler in der DNS-Replikation einschleichen und folglich zu entarteten Zellen führen, die wiederum malignes Verhalten aufweisen können [6; 7].

UV-Strahlung führt vermutlich auch zu einer aktivierenden Mutation im Kodon 12 des Ras-Onkogens H-Ras und beeinflusst die Regulation der Zellproliferation. Diese Mutation führt zu einer permanenten Aktivierung des Signalwegs und somit zu einer gesteigerten Zellproliferation [1]. Zusätzlich ist TP53 ein häufig mutiertes Gen in cSCC, was zu einer veränderten Regulation des Zellzyklus, Genomstabilität, DNS-Reparaturmechanismen, Seneszenz oder Apoptose in UV-exponierter Haut führen kann [13]. Es wird vermutet, dass TP53-Mutationen die initiierenden Mutationen bei UV-induzierten cSCC sind und in 54–95 % der Fälle auftreten [13]. Ein weiterer wichtiger Risikofaktor ist Immunsuppression induziert (i) durch UV-Licht oder (ii) z. B. systemisch durch Organtransplantation. Weitere Beeinträchtigungen können wiederkehrende Inflammationen sein, oder auch der Kontakt zu toxischen, kanzerogenen Flüssigkeiten oder Feststoffen. Des Weiteren stellen epitheliale Hauttumoren mit großem Abstand die häufigste Form bösartiger Neubildungen nach einer Organtransplantation dar und gehören zu den typischen Langzeitfolgen einer chronischen Immunsuppression [1]. Die Inzidenz für die Entstehung von NMSC nimmt mit der Dauer der

immunsuppressiven Therapie zu und beträgt nach etwa 20 Jahren 40–60 %. Darüber hinaus zeigen aktinische Keratosen bei Organtransplantierten ein deutlich aggressiveres Verhalten mit einer schnelleren Progression in ein cSCC [1].

Neben der kumulativen UV-Strahlung werden folgende Risikofaktoren für die Entstehung eines cSCC in der einschlägigen Literatur benannt [1; 4; 6; 7]:

- Endogene Ursachen
 - Hauttyp I und II nach Fitzpatrick [14] (keltischer und nordischer Typ, z. B. helle oder sonnenempfindliche Haut, blaue Augen, blond, rothaarig, Sommersprossen)
 - Präkanzerosen, wie aktinische Keratose oder Morbus Bowen
 - Chronische Wunden und Entzündungen wie Ulcera crurum, Verbrennungen, Narben, lichenoiden Erkrankungen und bullöse Dermatosen
 - Immunsuppression (z. B. systemische Immunsuppression bei organtransplantierten Patienten)
 - Viruserkrankungen wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und das Humane Papillomvirus (HPV)
 - Höheres Alter
 - Genetische Faktoren: Gendefekte wie die Lewandowsky-Lutz-Dysplasie (Epidermodysplasia verruciformis, EV) und die Epidermolysis bullosa; Variationen in den Melanocortin-1-Rezeptor Genen; Erbkrankheiten wie Xeroderma pigmentosum; okulokutaner Albinismus
- Exogene Ursachen
 - Strahlentherapie
 - Geografische Lage nur Hauttyp I und II betreffend (z. B. Australien vs. United States of America vs. Deutschland)
 - Exposition gegenüber chemischen Substanzen (z. B. Arsen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe)
 - Rauchen
 - Therapeutische Mittel: Immunsuppression (z. B. im Rahmen allogener Organtransplantationen), Therapie von immunvermittelten oder onkologischen Erkrankungen, wie z. B. Lymphome oder Leukämie, BRAF-Inhibitoren

Klinische Symptome und Klassifikation des cSCC

Das cSCC kann in seinem Erscheinungsbild stark variieren, aber die meisten cSCC treten normalerweise als schuppige oder krustige Plaques oder Knoten mit roter, entzündeter Basis auf. Die betroffenen Hautstellen sind meist empfindlich, aber kleinere cSCC sind in der Regel nicht schmerzhaft. cSCC wachsen infiltrierend und destruierend. Infiltrative cSCC können sich als rötlich, schuppiger Bereich der Haut darstellen und sich aus hyperkeratotischen Herden (aktinische Keratosen, Morbus Bowen) entwickeln. Meist handelt es sich um einen Tumor mit Krustenauflagerung oder mit Ulzerationen [15]. Invasive cSCC bestehen aus atypischen epithelialen Tumorzellformationen, die über die Epidermis hinaus in die unterliegende Dermis reichen. Die Zellen neigen wie die Zellen des Stratum spinosum der Epidermis zur Verhornung und es bilden sich Hornperlen [15].

cSCC können durch umfangreiche Gewebeerstörungen in Muskeln, Knochen und Knorpelgeweben gekennzeichnet sein [16]. Ferner führt die Erkrankung bei den meisten Patienten zu starken äußerlichen Entstellungen und kann zu erheblicher Krankheitsbelastung für den Patienten führen, vor allem bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich, z. B. im Kopf-Hals-Bereich. Durch das infiltrative Wachstum an empfindlichen Strukturen wie Auge, Nase, Ohr können die jeweiligen Sinneswahrnehmungen im Verlauf der Erkrankung schwer beeinträchtigt oder sogar unmöglich werden. Neben physischen und psychischen Einschränkungen klagen Patienten häufig über Benachteiligungen im sozialen Umfeld [17]. Durch die deutlich sichtbaren Läsionen und Ulzerationen im Gesicht werden auch die starke Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie die damit verbundenen psychischen und physischen Auswirkungen nachvollziehbar (Abbildung 3-1).



Abbildung 3-1: Studie R2810-ONC-1540 – Fotodokumentation eines Patienten mit Läsionen am Ohr vor der Behandlung mit Cemiplimab.

Die AWMF teilt das cSCC in neun histomorphologische Subtypen ein [1]:

1. Adenosquames Plattenepithelkarzinom der Haut
2. Akantholytisches (adenoides, pseudoglanduläres) Plattenepithelkarzinom der Haut
3. Bowen-Karzinom/ bowenoid differenziertes Plattenepithelkarzinom der Haut
4. Desmoplastisches Plattenepithelkarzinom der Haut
5. Keratoakanthom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut/ Keratoakanthom

6. Lymphoepitheliom-artiges Plattenepithelkarzinom der Haut
7. Pseudovaskuläres (pseudoangiosarkomatöses, pseudoangiomatöses) Plattenepithelkarzinom der Haut
8. Spindelzelliges (sarkomatoides) Plattenepithelkarzinom der Haut
9. Verruköses Plattenepithelkarzinom der Haut (Epithelioma cuniculatum)

Zudem werden spezielle Varianten des cSCC beschrieben: Das Keratoakanthom wird als eigenständige cSCC-Variante geführt, obwohl es meist gutartig verläuft. Aufgrund der schwierigen Abgrenzung zum invasiven cSCC und möglicher Metastasierungsrisiken empfiehlt die Leitlinie eine vollständige Therapie und histologische Aufarbeitung wie beim klassischen cSCC. Das verruköse cSCC ist ebenfalls aufgenommen und gilt als besonders gut differenzierte, langsam wachsende Form mit invasivem, aber selten metastasierendem Verhalten. Es umfasst Subtypen wie das Epithelioma cuniculatum und sogenannte Riesencondylome. Noch nicht Teil der World Health Organisation-Klassifikation, aber in der S3-Leitlinie ausdrücklich berücksichtigt, ist das desmoplastische cSCC. Dieses zeigt ein aggressives Wachstum mit hohem Stromaanteil, schmalen Zellsträngen sowie erhöhter Rezidiv- (ca. 25 %) und Metastasierungsrate (ca. 10 %).

Die Klassifikation des cSCC sollte auf Grundlage histologischer und klinischer Merkmale gemäß den aktuell gültigen Tumour Node Metastasis (TNM)-Klassifikationen der Union for International Cancer Control (UICC) oder American Joint Committee on Cancer (AJCC) erfolgen. Die TNM-Klassifikation für NMSC von dem AJCC sowie die UICC berücksichtigt die Beschaffenheit der einzelnen Tumore sowie den Metastasierungsgrad und die Beteiligung von regionalen Lymphknoten [18; 19]. Derzeit wird die bestehende Klassifikation für das cSCC jedoch als noch unzureichend bewertet, da sie lediglich bei einem geringen Anteil der Tumoren eine differenzierte prognostische Aussage ermöglicht [1].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des cSCC des Kopf-Hals-Bereichs gemäß AJCC / UICC (8. Edition)

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale
<i>T-Klassifikation</i>	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
T2	Tumor > 2 cm, aber nicht > 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 4 cm in größter Ausdehnung oder oberflächliche Knocheninvasion oder perineurale Invasion oder tiefe Invasion ^a
T4a	Tumor mit makroskopischer Knocheninvasion/ Knochenmarksinvasion

TNM-Klassifikation	Tumormerkmale		
T4b	Tumor mit Invasion des Achsenskeletts eingeschlossen Foramina und/oder Beteiligung des vertebralen Foramens bis zum Epiduralraum		
N-Klassifikation			
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N1	Metastase(n) in einem regionären Lymphknoten, ≤ 3 cm in größter Ausdehnung		
N2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, > 3 cm bis max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung		
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, alle max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung		
N2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, alle max. 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung		
N3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, > 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung		
N3b	Metastase(n) in einem einzelnen oder multiplen Lymphknoten, klinisch in extranodaler Ausbreitung ^b		
M-Klassifikation			
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadieneinteilung			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T1, T2, T3	N2, N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
a: “tiefe Invasion“ ist definiert als Invasion jenseits des subkutanen Fettgewebes oder >6 mm (gemessen vom Stratum granulosum der benachbarten Epidermis bis zur Basis des Tumors).			
b: Das Vorhandensein einer Beteiligung (Invasion) der Haut oder der Weichteile oder klinische Zeichen einer Nervenbeteiligung wird als klinische extranodale Ausbreitung angesehen.			
Quelle: [1; 20; 21]			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Diagnose & bisherige Therapie des cSCC

Die Diagnose des cSCC erfolgt primär klinisch durch Inspektion, Palpation und in der Regel Dermatoskopie [1]. Ergänzend können nicht-invasive bildgebende Verfahren wie konfokale Laserscanmikroskopie oder optische Kohärenztomographie eingesetzt werden, insbesondere zur Abgrenzung der Läsion oder zur Beurteilung der Tumorausdehnung. Bei eindeutigem klinischem Bild kann direkt eine Exzision mit histologischer Sicherung erfolgen; bei unklarer oder großflächiger Läsion ist eine Biopsie erforderlich. Da das cSCC im frühen Stadium leicht zu therapieren ist und Metastasen eine deutlich schlechtere Prognose haben, kann ein frühes Erkennen potenziell lebensrettend sein. Daher sollten Ärzte bei Fehlen der entsprechenden klinischen Fähigkeiten eine Überweisung der Patienten zu einem Dermatologen in Betracht ziehen [22].

Auf Grundlage der vorliegenden Evidenz und der Erfahrung führender Experten wurde im Dezember 2022 eine überarbeitete Fassung der AWMF-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ veröffentlicht [1].

Die Operation ist das Mittel der ersten Wahl innerhalb des klinischen Managements von cSCC-Patienten mit einer Heilungsrate von etwa 95 % [23]. Das primäre Ziel ist die vollständige „*in sano*“ Resektion (R0) des Tumors [24]. Bei Patienten mit R1 oder R2 resezierten Tumoren (R1 = Tumorgewebe mikroskopisch am Resektatrand erkennbar; R2 = Tumorgewebe makroskopisch am Resektatrand erkennbar bzw. im Patienten verblieben) mit fehlender Möglichkeit der Nachresektion, sollte eine Bestrahlung durchgeführt werden. Weitere Gründe für eine Bestrahlung sind ein ausgedehnter (> 1 befallenen Lymphknoten, Lymphknotenmetastase > 3 cm, Kapseldurchbruch) oder intraparotidealer Lymphknotenbefall. Eine Bestrahlung sollte bei Vorliegen einer ausgedehnten perineuralen Invasion (PNI) durchgeführt und kann bei knappem Resektionsrand erwogen werden [1].

Die Empfehlungen in europäischen und internationalen Leitlinien decken sich mit den Empfehlungen der deutschen AWMF-Leitlinie.

Die europäischen Leitlinien der European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) stellen bei Patienten mit nicht-rezidivierendem und operablen cSCC auf eine Operation als Standardbehandlung ab. Ziel ist eine vollständige Exzision (R0) mit histologischer Bestätigung der peripheren und tiefen Exzisionsränder. Eine Bestrahlung kommt anschließend in Betracht bei Hochrisiko-cSCC-Patienten mit reseziertem cSCC mit positiven Rändern bei denen eine erneute Nachresektion nicht möglich ist [4; 25].

Das National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Gremium empfiehlt entsprechend der genannten NCCN-Leitlinien eine Operation des cSCC oder multidisziplinäre Beratung hinsichtlich einer Bestrahlung bei inoperablen Patienten. Ebenfalls wird eine Bestrahlung für Patienten mit positiven Resektionsrändern empfohlen, wenn eine weitere Operation im Anschluss an eine multidisziplinäre Beratung nicht möglich ist. Unter gewissen Umständen (negative Resektionsränder; ausgedehnte PNI) kann eine Bestrahlung für Patienten in Betracht

gezogen werden. Die Bestrahlung sollte sich individuell nach dem pathologischen Befund der Operation richten [26].

Auch die Leitlinie der British Association of Dermatologists empfiehlt eine Operation als Erstlinienbehandlung und eine Bestrahlung für Patienten mit unvollständig reseziertem cSCC, wenn eine Nachresektion nicht in Betracht kommt. Ergänzend wird eine Bestrahlung bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko im Falle einer perineuralen Invasion, einem Rezidiv und Immunschwäche empfohlen [27].

Das Anwendungsgebiet von Cemiplimab im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier stellt ab auf die adjuvante Behandlung als Monotherapie von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko *nach* Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) - und somit auf Patienten in einer potenziell kurativen Therapiesituation nach lokoregionärer Behandlung [28].

Es gibt derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des cSCC nach einem kurativen Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung) - Standard ist abwartendes Verhalten. Das betrifft auch Patienten mit hohem Rezidivrisiko gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet.

cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Trotz bestehender kurativer Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem erneuten Auftreten eines cSCC [1; 9]. Bei etwa 85 % der Rezidive sind regionale Lymphknoten beteiligt, gefolgt von Fernmetastasen in Lunge und Haut [4]. Läsionen an Wange, Ohrmuschel, Schläfe, Stirn, vorderer Kopfhaut und postaurikulärem Bereich neigen zur Metastasierung in die Ohrspeicheldrüse und die Lymphknoten der Level II [7]. Das Vorhandensein von Metastasen ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden [4; 29].

Durch die unterschiedliche Zusammensetzung der Kollektive in prospektiven Studien lassen sich die Raten der Lokalrezidive und Metastasierung schwer bewerten. Bei Patienten mit Tumoren ≥ 2 cm Durchmesser traten basierend auf verschiedenen Studien Lokalrezidive in 2 - 7 % der Fälle auf, eine regionale Metastasierung in bis zu 30 % der Fälle [1]. Rezidive treten meist lokal auf – darüber hinaus treten etwa 69 % der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und 84 % innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf [1]. Das Risiko für ein Lokalrezidiv bei cSCC nach vollständiger Operation liegt je nach Risikoprofil zwischen 3 – 15 % innerhalb von fünf Jahren [15; 30]. Das Risiko für Lymphknotenmetastasen wird je nach Risikogruppe auf 2 – 8 % beziffert, für Fernmetastasen auf weniger als 2 % [9; 31]. In einer weiteren prospektiven Studie, die 615 cSCC-Patienten mit einem medianen Alter von 73 Jahren nach einer Operation unter vollständiger histologischer Untersuchung der dreidimensionalen Resektionsränder in einem Studienzentrum einschloss, entwickelten 4 % der Patienten Metastasen und bei 3 % traten lokale Rezidive auf [1; 4; 25; 27].

Diese Rezidivraten sind vor dem Hintergrund der sehr hohen Inzidenz in der Indikation als relevant zu bewerten [1].

In einer Studie mit Patienten mit primären oder rezidivierenden Kopf-Hals-cSCC, die einer Operation und Bestrahlung – gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet - unterzogen wurden und dennoch ein lokoregionäres oder entferntes Rezidiv entwickelten, betrug die mediane Überlebenszeit 12,9 Monate bei immunkompetenten Patienten und 8,0 Monate bei immunsupprimierten Patienten [32].

Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv und Metastasierung

Das cSCC weist eine heterogene Prognose auf, die maßgeblich von verschiedenen Risikofaktoren beeinflusst wird. Diese Risikofaktoren umfassen sowohl tumorbiologische Merkmale als auch patientenspezifische und umgebungsbezogene Einflüsse. Sie dienen nicht nur der Einschätzung des Rezidiv- und Metastasierungsrisikos, sondern spielen auch eine zentrale Rolle bei der Wahl des therapeutischen Vorgehens und der Nachsorgeplanung. Dabei ist zu beachten, dass sich die Definition und Gewichtung von Hochrisikofaktoren in den verschiedenen nationalen und internationalen medizinischen Leitlinien teilweise unterscheiden [1; 4; 25; 33-35]. Während manche Leitlinien stärker tumorhistologische Merkmale in den Vordergrund rücken, betonen andere insbesondere immunologische Risikokonstellationen oder Lokalisationen mit schwierigem chirurgischem Management. Entscheidend ist daher nicht das Vorliegen eines einzelnen Merkmals, sondern das Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren in ihrer klinischen Gesamtheit. Eine individuelle, risikoadaptierte Beurteilung jedes Patientenfalls bleibt essenziell für eine leitliniengerechte, aber zugleich personalisierte Therapieentscheidung.

Im Folgenden werden im Hinblick auf das o. g. Anwendungsgebiet relevante Risikofaktoren näher erläutert.

Rezidivierendes cSCC

Rezidivierendes cSCC wird definiert als ein Tumor, der im Bereich eines zuvor behandelten cSCC entsteht [35]. In einer beobachtenden Strahlentherapie-Studie von Barysch *et al.* mit insgesamt 180 Hochrisiko-cSCC-Patienten betrug der Prozentsatz des rezidivfreien Überlebens nach 10 Jahren 80,6 % (35 Rezidive / 180) [36]. Der Studie von Leus *et al.* (2022) ist zu entnehmen, dass 7,9 % der Patienten mit einem primären cSCC ein lokales Rezidiv entwickeln [37]. Brantsch *et al.* (2008) berichten einen Anteil von 3,3 % [9] und Haug *et al.* (2020) von 6,7 % [38]. Das kann an einer insuffizienten Erstbehandlung liegen oder an der hohen lokalen Malignität des Tumors, die häufig zu Lokalrezidiven führt, unabhängig von der Behandlungsmodalität [1].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass insbesondere eine Tumordicke von >2 mm mit einem signifikant erhöhten Risiko für Rezidive und Metastasen einhergeht. Meta-Analysen identifizierten Schwellenwerte von 4 mm und 6 mm als prädiktiv für ein erhöhtes Risiko, wobei sich das Risiko mit jeder weiteren Zunahme der Tumordicke um 1 mm weiter erhöht. Des Weiteren weisen Tumoren mit einem Durchmesser ≥ 2 cm je nach Lokalisation Lokalrezidivraten von 2–7 % auf. Bestimmte Lokalisationen wie Lippe, Ohr

und Schläfe sind dabei mit einem besonders hohen Risiko für ein Lokalrezidiv assoziiert. Zusätzlich, ist ein rezidivierendes cSCC selbst ein wesentlicher Risikofaktor für ein erneutes Rezidiv – in einer retrospektiven Studie mit 299 Patienten mit primärem cSCC entwickelten 18,06 % nach 6 Monaten ein Rezidiv; 31,77 % nach einem Jahr; 67,56 % nach 3 Jahren; und 87,96 % nach 5 Jahren. Zwar betrifft dies nicht nur Rezidive (am selben Ort), sondern zeigt das stark erhöhte Risiko für weitere cSCCs im Laufe der Zeit [39].

Nodaler Befall

Nodaler bzw. Lymphknotenbefall im Kontext von Hochrisiko-cSCC bezieht sich auf Tumoren mit signifikanter Lymphknotenbeteiligung, entweder isoliert oder in Kombination mit weiteren Hochrisikofaktoren. Eine nodale Erkrankung kann mit einer extrakapsulären Extension (ECE), die Ausbreitung von Tumorzellen über die Kapsel eines Lymphknotens hinaus in angrenzendes, perinodales Gewebe, einhergehen. Die ECE ist ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von Metastasen [40] und ist ein schlechter prognostischer Faktor [41]. Lymphknotenmetastasen entwickeln sich laut der Studie von Haug *et al.* (2020) bei 4,7 % [38] und laut der Studie von Leus *et al.* (2022) bei 6,5 % der cSCC Patienten [37]. Wenn ein Tumor sowohl nodale als auch nicht-nodale Hochrisikokriterien erfüllt, wird er der nodalen Kategorie zugeordnet. Diese Unterscheidung ist entscheidend für die Prognoseeinschätzung und die Therapieplanung, da der nodale Befall mit ECE ein starker Faktor für die Entstehung von cSCC-Rezidiven ist. Dies ist laut Costantino *et al.* (2025) bei 65,6 % aller Lymphknotenmetastasen der Fall [42] und die meisten entstehen in den ersten 12 Monaten nach Operation inklusive Lymphknotendisektion und Bestrahlung [43; 44].

Perineurale Invasion

PNI bezeichnet das Eindringen von Tumorzellen in, entlang oder um Nervenstrukturen herum. Es handelt sich um ein Zeichen für lokal aggressives Wachstum und ist bei verschiedenen Tumorarten (u. a. cSCC, Basalzellkarzinom, Pankreas-, Prostata- und Kopf-Hals-Tumoren) ein etablierter Risikofaktor. Das Vorhandensein einer PNI verschlechtert die Prognose und korreliert mit einem geringeren krankheitsfreien Überleben und einem höheren lokalen und regionalen Wiederauftreten. Eine perineurale Invasion weisen laut Haug *et al.* (2020) 1,5 % [38] und gemäß Leus *et al.* (2022) 8,9 % der Patienten mit cSCC auf [37]. Eine Ausdehnung der PNI auf die Schädelbasis kann erhebliche neurologische Folgen haben, wie z. B. motorische oder sensorische Nervenfunktionsstörungen, neuropathische Schmerzen und kann bei Nichtbehandlung zum Tod führen. Die PNI ist durchgängig als Hochrisikofaktor anerkannt und ist damit einer der stärksten prognostischen Faktoren [1]. Sie kann mikroskopisch, klinisch als auch radiologisch nachweisbar sein [1; 4].

In-Transit-Metastasen

Die in-Transit-Metastasierung des cSCC bezeichnet die Ausbreitung von Tumorzellen über das Lymphsystem, wobei neue Tumorknoten in der Haut oder im subkutanen Gewebe zwischen dem Primärtumor und dem nächstgelegenen Lymphknotenbecken entstehen. Die bisherige Forschung über diese Hautmetastasen ist begrenzt; sie haben jedoch in der Regel

eine schlechte Prognose und sind Ausdruck des Endstadiums der Krankheit. Haug *et al.* (2020) berichtet einen Anteil von Patienten, die ITMs entwickeln, von 0,9 % [38]. Satelliten- und ITMs haben vergleichbare klinische Ergebnisse wie die Knotenpositivität und sind ein starker Prognosefaktor, der sich auf die Leitlinien für die Einteilung von cSCC auswirkt [45].

T4-Läsion

Nach der aktuellen AJCC-/UICC-TNM-Klassifikation (8. Auflage) gilt ein Tumor als T4a, wenn er makroskopisch in kortikalen Knochen oder Knochenmark infiltriert, und als T4b, wenn Schädelbasis-Invasion oder Beteiligung eines Schädelbase-Foramens vorliegt [46; 47]. Damit kennzeichnet T4 cSCC Tumore eine ausgedehnte makroskopische Knocheninvasion/ Knochenmarksinvasion, was mit einem deutlich höheren Risiko für Lymphknoten- oder Fernmetastasen und schlechterem Gesamtüberleben assoziiert ist. Gemäß der Studie von Leus *et al.* (2022) weisen 0,4 % der cSCC-Patienten eine T4-Läsion auf [37], Hillen *et al.* (2018) gibt hingegen an, dass 10,5 % der primären und 9,6 % der metastasierten Tumore einer T4-Läsion entsprechen [48]. Der Tumor kann eine beliebige Größe haben, er kann sich auf einen oder mehrere Lymphknoten auf der gleichen Körperseite wie der Tumor, auf der dem Tumor gegenüberliegenden Körperseite oder auf beiden Körperseiten ausgebreitet haben und er kann sich auf entfernte Teile des Körpers ausgebreitet haben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der Zulassung von Cemiplimab (LIBTAYO®). Diese umfasst die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung – und somit Patienten in einer potenziell kurativen Therapiesituation nach lokoregionärer Behandlung [28].

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.

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben können cSCC durch umfangreiche Gewebeerstörungen in Muskeln, Knochen und Knorpelgewebe gekennzeichnet sein [16] – und führen bei den meisten Patienten zu starken äußerlichen Entstellungen in den betroffenen Körperregionen und damit assoziierten deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Erkrankten. Neben physischen und psychischen Einschränkungen klagen Patienten häufig über Benachteiligungen im sozialen Umfeld [17].

Insbesondere bei cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko kann es zu einem Rückfall mit lokoregionären Rezidiven kommen [49].

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein relevantes Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohlich sein, zum anderen zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In einer Studie mit Patienten mit primären oder rezidivierenden Kopf-Hals-cSCC, die einer Operation und Bestrahlung – gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet - unterzogen wurden und dennoch ein lokoregionäres oder entferntes Rezidiv entwickelten, betrug die mediane Überlebenszeit 12,9 Monate bei immunkompetenten Patienten und 8,0 Monate bei immunsupprimierten Patienten [32]. Im Falle einer (Fern-)Metastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur Systemtherapie geprüft werden. Hier soll eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen programmed cell death-1-(PD-1)Inhibitor - und anschließend bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie - eine Therapie gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, oder Chemotherapie angeboten werden [1]. Allerdings besteht für diese Patienten derzeit keine adjuvante Behandlungsoption nach einem kurativen Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung).

Allen vorgenannten Leitlinien ist gemein, dass auf dieser Basis derzeit eine reine Nachbeobachtung empfohlen wird, da es zur Zeit noch keine positiven Studienergebnisse von systemischen adjuvanten Therapien gibt [1; 4; 25; 27]. Die Nachsorge/Prävention von Rezidiven beim cSCC beinhaltet gemäß deutschem Versorgungsstandard die Früherkennung von Lokalrezidiven bzw. Metastasen sowie von weiteren cSCC und seinen Vorstufen. Diese wird abhängig vom Risikograd und Stadium in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Bei hohem Rezidivrisiko im Primärtumorstadium – gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet - wird eine 3-monatliche Nachsorge für die ersten beiden Jahre empfohlen [1]. Anschließend wird in der AWMF Leitlinie eine 6-monatliche Nachsorge für das dritte bis fünfte Jahr empfohlen und danach jährliche Kontrollen [1].

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie treten ca. 69 % der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und bereits 84 % der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf – dementsprechend wird eine intensivierte Nachsorge für diesen Zeitraum empfohlen [1].

In der adjuvanten Behandlung von cSCC-Patienten besteht somit eine erhebliche Versorgungslücke, insbesondere für Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Für diese Patientengruppe bedeuten die fehlenden zugelassenen adjuvanten Therapien, dass sie nach der Operation und der Bestrahlung einem hohen Risiko für ein Wiederauftreten der Krankheit ausgesetzt sind. Durch das Auftreten von Rezidiven kann der kurative Therapieansatz als gescheitert angesehen werden [50] und die Patienten befinden sich erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium.

Cemiplimab deckt eine Versorgungslücke für cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Mit Cemiplimab steht Patienten im Anwendungsgebiet die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die nach Operation und Bestrahlung eine zielgerichtete Therapie zur Vorbeugung von Rezidiven nach vorangegangener, potenziell kurativer, lokoregionärer Behandlung in einem Hochrisikokollektiv ermöglicht.

Cemiplimab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G4-(IgG4-)Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und dessen Interaktion mit PD-Ligand 1 (PD-L1) und PD-Ligand 2 (PD-L2) blockiert. Die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2, die überwiegend auf antigenpräsentierenden Zellen, Tumorzellen und/oder anderen Zellen in der Tumor-Mikroumgebung exprimiert werden können, führt zu einer Unterbindung der T-Zell-Funktionen wie z. B. Proliferation, Zytokinausschüttung und zytotoxische Aktivität. Cemiplimab induziert die körpereigene T-Zell-Antwort, einschließlich der Anti-Tumor-Aktivität, indem es die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert [51].

Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem signifikanten klinischen Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem cSCC und es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die Behandlung festgestellt werden [52; 53].

Die zulassungsrelevante randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III C-POST Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung [54; 55]. Die Wirksamkeit von Cemiplimab ist signifikant und klinisch relevant. Unter anderem zeigte sich in cSCC-Patienten eine Verlängerung des 24-monatigen krankheitsfreien Intervalls unter adjuvanter Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten (HR (95 % KI): 0,319 [0,199; 0,511]; $p < 0,0001$). Ebenso zeigte sich ein höherer Anteil an Patienten ohne lokoregionäre Rezidive (9 Ereignisse mit Cemiplimab, vs. 40 Ereignisse mit beobachtendem Abwarten; Hazard Ratio, 0,20; 95 % KI, 0,09 – 0,40) und Fernrezidive (10 Ereignisse mit Cemiplimab vs. 26 Ereignisse mit beobachtendem Abwarten; Hazard Ratio, 0,35; 95 % KI, 0,17 – 0,72) unter Cemiplimab [56]. Damit ist Cemiplimab die erste Therapie, die das Wiederauftreten der Erkrankung bei cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach einer potenziell kurativen Therapie - Operation und Bestrahlung - signifikant verringert.

Die Möglichkeit, Cemiplimab im Rahmen der vorliegenden Indikationserweiterung bereits im adjuvanten Setting zu erhalten, bietet Patienten im Anwendungsgebiet somit die Chance, das Rezidivrisiko zu minimieren und Folgetherapien nach vorangegangener kurativer Behandlung zu vermeiden –verbunden mit einer potenziellen besseren Prognose.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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

(zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das cSCC ist nach dem Basalzellkarzinom die zweithäufigste Form des NMSC (ICD-10 C44). Laut dem Robert Koch-Institut (RKI) handelt es sich bei etwa einem Viertel der NMSC-Erkrankungen um cSCC [57]. In Deutschland kam es im Jahr 2020 zu 96.490 Neuerkrankungen mit NMSC bei Frauen und 112.300 Neuerkrankungen bei Männern [57]. Dies entspricht einer rohen Inzidenz von 229,0 Neuerkrankungen je 100.000 Personen bei Frauen und 273,7 je 100.000 Personen bei Männern. Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung entspricht dies 123,5 Neuerkrankungen je 100.000 Personen bei Frauen und 157,6 Neuerkrankungen je 100.000 Personen bei Männern (vgl. Abbildung 3-2). Gemäß den Krebsregistern im Saarland und in Schleswig-Holstein sind Männer beim cSCC etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen [58]. Auch die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. hat für das Jahr 2020 etwa ein Drittel höhere Inzidenzraten für Männer registriert als für Frauen [59].

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2006 – 2020/2021
je 100.000 (alter Europastandard)

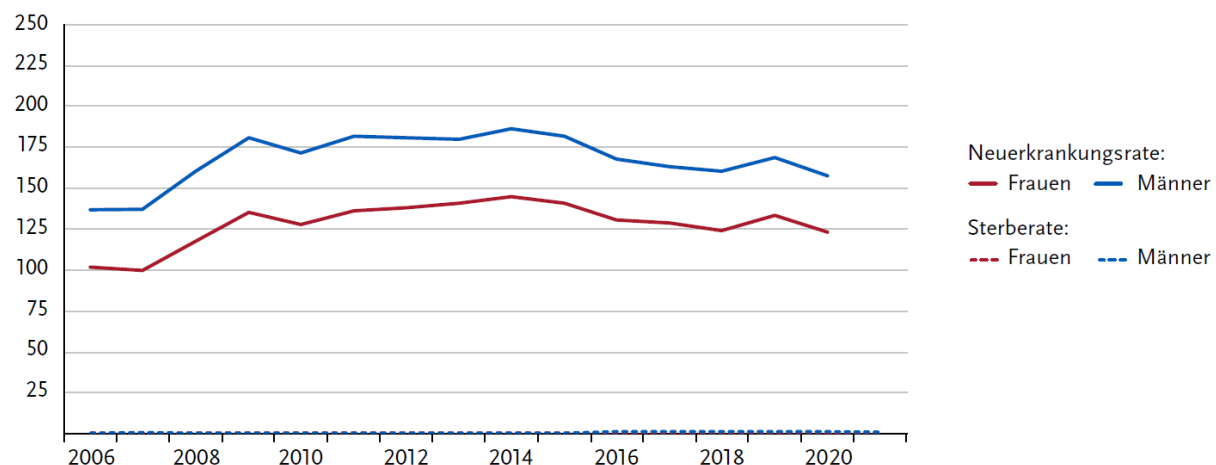


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2006 – 2020/2021 je 100.000 (alter Europastandard) [57]

Das NMSC inkl. cSCC ist eine Erkrankung, die vor allem ältere Menschen betrifft. So lag das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2020 bei 74 Jahren für Frauen und 75 Jahren für Männern (vgl. Abbildung 3-3). Kinder und Jugendliche hingegen entwickeln äußerst selten ein NMSC.

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2019 – 2020

je 100.000

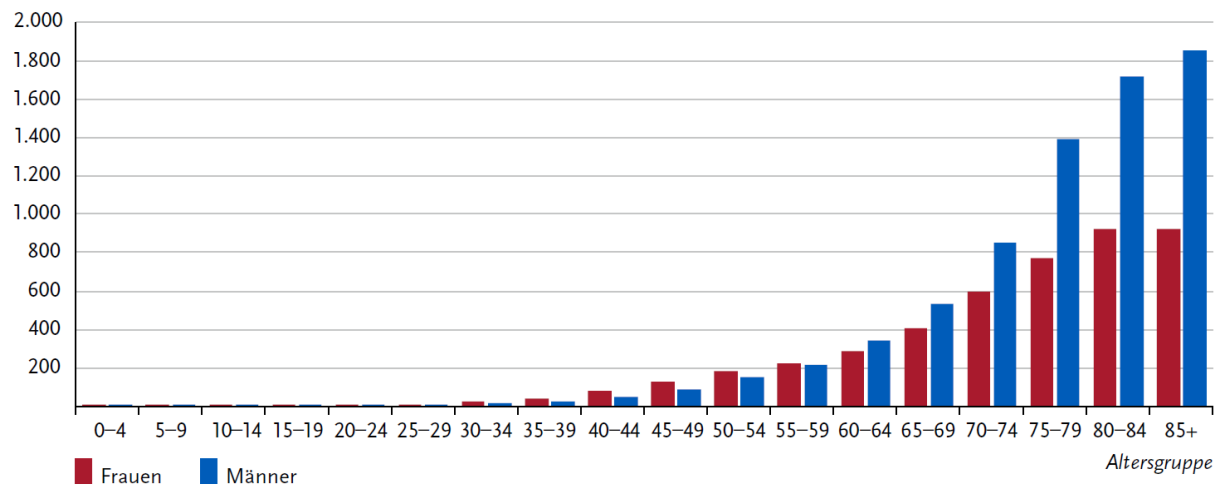


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C44, Deutschland 2019 – 2020 je 100.000 [57]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell 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 3-2: 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)
Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	784 – 1.612	691 – 1.419
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

In Tabelle 3-3 ist die Herleitung der Zielpopulation von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) dargestellt.

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

Population	Anteil	Anzahl Patienten Untergrenze	Anzahl Patienten Obergrenze
Bevölkerung in Deutschland (2024)		84.620.800	
davon Männer		41.556.200	
davon Frauen		42.919.300	
Inzidenz ICD-10 C44 (pro 100.000)			
Männer	157,6	65.493	
Frauen	123,5	53.006	
Gesamt		118.499	
Neuerkrankte Patienten mit cSCC (primäre cSCC) [%]	25	29.625	
Patienten mit [%]			
lokale Rezidive	6,7 – 16,9	1.985	5.007
Lymphknotenmetastasen	4,7 – 6,5	1.393	1.926

Population	Anteil	Anzahl Patienten Untergrenze	Anzahl Patienten Obergrenze
In-Transit Metastasen	0,9	267	267
Patienten mit hohem Rezidivrisiko [%]			
primäre cSCC	1,5 – 10,5	445	3.111
lokale Rezidive	100	1.985	5.007
Lymphknotenmetastasen	65,6	914	1.264
In-Transit Metastasen	100	267	267
Patienten mit Operation und Bestrahlung [%]			
primäre cSCC	9,2 – 10,9	41	340
lokale Rezidive	9,2 – 10,9	183	546
Lymphknotenmetastasen	47,4	433	599
In-Transit Metastasen	47,4	127	127
Gesamt		784	1.612
GKV-Patienten im Anwendungsgebiet	88,03	691	1.419
Quellen: [9; 48; 60; 61]			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
Alle Berechnungsschritte finden sich in folgender Quelle: [62].			

Laut statistischem Bundesamt lebten im Jahr 2024 insgesamt 84.620.800 Personen in Deutschland; davon 41.556.200 Männer und 42.919.300 Frauen [61]. Das RKI gibt in seinem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ für nicht-melanotischen Hautkrebs (ICD-10 C44) eine altersstandardisierte Neuerkrankungsrate von 123,5 je 100.000 Frauen bzw. 157,6 je 100.000 Männer für das Jahr 2020 an. Angewendet auf die Bevölkerung ergibt dies insgesamt 118.499 Neuerkrankungen mit dem ICD-10-Code C44. Das RKI gibt zudem an, dass es sich bei etwa einem Viertel dieser Patienten um Patienten mit Plattenepithelkarzinomen handelt [57]. Daraus ergeben sich 29.625 Neuerkrankungen mit cSCC im Jahr 2024.

Gemäß dem Wortlaut des Anwendungsgebietes „Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung“ (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu den Auswahlkriterien) kommen nicht nur Primärtumore, sondern auch Lokalrezidive sowie Patienten mit In-Transit Metastasen und Lymphknotenmetastasen für eine adjuvanten Behandlung mit Cemiplimab nach einer Operation und Bestrahlung in Betracht, sofern sie ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Laut der Studie von Kaufhold *et al.* (2025) erleiden 16,9 % der Patienten mit einem primären cSCC ein lokales Rezidiv [63]. Der Studie von Leus *et al.* (2022) ist zu entnehmen, dass 7,9 % der Patienten ein lokales Rezidiv entwickeln [37] und Haug *et al.* (2020) gibt 6,7 % an [38]. Daraus ergibt sich eine Spanne von 6,7 % bis 16,9 %. Wendet man diese Spanne auf die Anzahl der Neuerkrankungen mit cSCC an, so erhält man 1.985 bis 5.007 Patienten, die pro Jahr ein lokales Rezidiv entwickeln.

Lymphknotenmetastasen entwickeln sich laut der Studie von Haug *et al.* (2020) bei 4,7 % [38] und laut der Studie von Leus *et al.* (2022) bei 6,5 % der cSCC Patienten [37]. Unter

Verwendung dieser Spanne mit der Anzahl der Neuerkrankungen mit cSCC ergeben sich 1.393 bis 1.926 Patienten, die pro Jahr Lymphknotenmetastasen entwickeln.

Haug *et al.* (2020) berichtet einen Anteil von Patienten, die ITMs entwickeln, von 0,9 % [38]. Bezogen auf die Anzahl der Neuerkrankungen mit cSCC ergeben sich 267 Patienten, die pro Jahr ITMs entwickeln.

Hohes Rezidivrisiko

Spezifische epidemiologische Daten zum Anteil von Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung liegen nur eingeschränkt und meist aus Registerdaten oder retrospektiven Studien vor. Für Patienten, die nach initialer kurativer Therapie (Operation gefolgt von Bestrahlung) ein hohes Rezidivrisiko aufweisen – definiert durch Faktoren wie Lokalrezidive, extrakapsuläre Ausbreitung, perineurale Invasion, ITMs und Tumorgroße (T4) – existieren keine zuverlässigen Angaben zum exakten Prozentsatz im Gesamtkollektiv aller cSCC-Erkrankten.

Für primäre Tumore werden die Risikofaktoren T4-Läsion sowie die perineurale Invasion herangezogen. Gemäß der Studie von Leus *et al.* (2022) weisen 0,4 % der cSCC-Patienten eine T4-Läsion auf [37], Hillen *et al.* (2018) gibt hingegen an, dass 10,5 % der primären Tumore einer T4-Läsion entsprechen [48]. Eine perineurale Invasion weisen laut Haug *et al.* (2020) 1,5 % [38] und gemäß Leus *et al.* (2022) 8,9 % der Patienten mit cSCC auf [37]. Somit sind mindestens 1,5 % bis 10,5 % von mindestens einem Risikofaktor betroffen. Die Untergrenze von 1,5 % ergibt sich daraus, dass der niedrigste Wert für die perineurale Invasion (1,5 %) höher ist als der niedrigste Wert für die T4-Läsion (0,4 %) und Patienten mindestens einen der beiden Risikofaktoren aufweisen müssen. Dies ergibt 445 bis 3.111 Patienten mit einem primären Tumor, die ein hohes Rezidivrisiko aufweisen.

Lokale Rezidive gelten *per se* als Risikofaktor, sodass die 1.985 bis 5.007 Patienten aus dem vorherigen Schritt unverändert übernommen werden. Gleiches gilt für die 267 Patienten mit ITMs.

Lymphknotenmetastasen haben ein hohes Rezidivrisiko, wenn sie eine extrakapsuläre Ausbreitung aufweisen. Dies ist laut Costantino *et al.* (2025) bei 65,6 % aller Lymphknotenmetastasen der Fall [42]. Daraus ergeben sich 914 bis 1.264 Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung und somit einem hohen Rezidivrisiko.

Operation und Bestrahlung

Die Studie von Hillen *et al.* (2018) gibt an, dass 9,2 % der primären Tumore und 47,4 % der metastasierten Tumore (Tabelle 2) eine Kombination aus Operation und Bestrahlung erhalten [48]. Laut der Studie von Leus *et al.* (2022) erhalten 10,9 % der Patienten mit primärem cSCC eine Operation und Bestrahlung [37]. Daraus ergeben sich 41 bis 340 Patienten mit einem Primärtumor, 183 bis 546 Patienten mit einem Lokalrezidiv, 433 bis 599 Patienten mit Lymphknotenmetastasen mit extrakapsulärer Ausbreitung sowie 127 Patienten mit ITMs mit

einem hohen Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Insgesamt lassen sich also 784 bis 1.612 Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung herleiten.

Im Jahr 2024 waren im Jahresdurchschnitt 88,03 % der in Deutschland lebenden Personen gesetzlich krankenversichert [60]. Daraus ergeben sich 691 bis 1.419 cSCC-Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung in der GKV.

Cemiplimab ist der erste zugelassene Wirkstoff als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Daher ist ein Vergleich mit vorherigen Verfahren nicht möglich.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Inzidenz von cSCC in Deutschland und anderen europäischen Ländern ist in den letzten zwei Jahrzehnten stetig gestiegen, was hauptsächlich auf den demografischen Wandel (alternde Bevölkerung) und ein verändertes Risikoverhalten (z. B. UV-Exposition) zurückgeführt wird [64; 65]. Für den Zeitraum 2004 – 2010 wurde ein jährlicher durchschnittlicher Anstieg der Inzidenzraten von 6,45 % im Saarland festgestellt [58]; in anderen Regionen Deutschlands lagen die jährlichen Steigerungen zwischen 3,3 % und 8,0 % [66]. Dem gegenüber stehen die Angaben des RKI aus dem Jahr 2023, gemäß deren die Inzidenz nach Einführung des Hautkrebsscreenings Mitte 2008 zwar deutlich anstieg, zuletzt jedoch leicht rückgängig war (vgl. Abbildung 3-2) [57]. Da ältere Publikationen und der aktuelle RKI-Report diesbezüglich widersprechende Angaben liefern, lassen sich keine validen Vorhersagen über wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre treffen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: 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®)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Erheblich	691 – 1.419
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4 dargestellt profitieren alle erwachsenen cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung von einer adjuvanten Behandlung mit Monotherapie Cemiplimab.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Angaben zur Bevölkerung wurden dem statistischen Bundesamt entnommen, Angaben zur Anzahl der GKV-Versicherten basieren auf der amtlichen Mitgliederstatistik des Bundesgesundheitsministeriums. Angaben zu Inzidenz, Risikofaktoren, Metastasierungs- und Rezidivraten sowie zu Behandlungen wurden durch eine Handsuche identifiziert oder vorherigen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AWMF. 2022. Leitlinie (Langversion) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut.
2. Yanofsky, V. R., Mercer, S. E. & Phelps, R. G. 2011. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer*, 2011, 210813.
3. Lomas, A., Leonardi-Bee, J. & Bath-Hextall, F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *The British journal of dermatology*, 166, 1069–80.
4. Stratigos, A. J., Garbe, C., Dessinioti, C., Lebbe, C., van Akkooi, A., Bataille, V., Bastholt, L., Dreno, B., Dummer, R., Fargnoli, M. C., Forsea, A. M., Harwood, C. A., Hauschild, A., Hoeller, C., Kandolf-Sekulovic, L., Kaufmann, R., Kelleners-Smeets, N. W., Lallas, A., Leiter, U., Malvehy, J., Del Marmol, V., Moreno-Ramirez, D., Pellacani, G., Peris, K., Saiag, P., Tagliaferri, L., Trakatelli, M., Ioannides, D., Vieira, R., Zalaudek, I., Arenberger, P., Eggermont, A. M. M., Rocken, M., Grob, J. J., Lorigan, P., Eado, E. E. U. E. & Eortc 2023. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment-Update 2023. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 193, 113252.
5. Heppt, M. V. & Leiter, U. 2023. [Das kutane Plattenepithelkarzinom: Aktueller Stand, Perspektiven und offene Fragen]. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 21, 421–5.
6. Chen, A. C., Halliday, G. M. & Damian, D. L. 2013. Non-melanoma skin cancer: carcinogenesis and chemoprevention. *Pathology*, 45, 331–41.
7. Gurudutt, V. V. & Genden, E. M. 2011. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*, 2011, 502723.
8. Pei, M., Wiefels, M., Harris, D., Velez Torres, J. M., Gomez-Fernandez, C., Tang, J. C., Hernandez Aya, L., Samuels, S. E., Sargi, Z., Weed, D., Dinh, C. & Kaye, E. R. 2024.

- Perineural Invasion in Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel)*, 16, 3695.
9. Brantsch, K. D., Meisner, C., Schonfisch, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Rocken, M. & Breuninger, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet. Oncology*, 9, 713–20.
 10. Stratigos, A., Garbe, C., Lebbe, C., Malvehy, J., del Marmol, V., Pehamberger, H., Peris, K., Becker, J. C., Zalaudek, I., Saiag, P., Middleton, M. R., Bastholt, L., Testori, A., Grob, J. J., European Dermatology, F., European Association of, D.-O., European Organization for, R. & Treatment of, C. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51, 1989–2007.
 11. de Vries, E., Trakatelli, M., Kalabalikis, D., Ferrandiz, L., Ruiz-de-Casas, A., Moreno-Ramirez, D., Sotiriadis, D., Ioannides, D., Aquilina, S., Apap, C., Micallef, R., Scerri, L., Ulrich, M., Pitkanen, S., Saksela, O., Altsitsiadis, E., Hinrichs, B., Magnoni, C., Fiorentini, C., Majewski, S., Ranki, A., Stockfleth, E., Proby, C. & Group, E. 2012. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *The British journal of dermatology*, 167 Suppl 2, 1–13.
 12. Revenga Arranz, F., Paricio Rubio, J. F., Mar Vazquez Salvado, M. & del Villar Sordo, V. 2004. Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 18, 137–41.
 13. Hosseini, T. M., Park, S. J. & Guo, T. 2024. The Mutational and Microenvironmental Landscape of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review. *Cancers (Basel)*, 16, 2904.
 14. Fitzpatrick, T. B. 1988. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*, 124, 869–71.
 15. Breuninger, H., Bootz, F., Hauschild, A., Kortmann, R. D., Wolff, K., Stockfleth, E., Szeimies, M., Rempel, R. & Garbe, C. 2008. Short German guidelines: squamous cell carcinoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 6 Suppl 1, S5–8.
 16. Berens, A. M., Akkina, S. R. & Patel, S. A. 2017. Complications in facial Mohs defect reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 25, 258–64.
 17. Arunachalam, D., Thirumoorthy, A., Devi, S. & Thennarasu 2011. Quality of Life in Cancer Patients with Disfigurement due to Cancer and its Treatments. *Indian J Palliat Care*, 17, 184–90.
 18. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R. & Winchester, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-

- based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 67, 93–9.
19. Brierley, J. D., Giuliani, M., O'Sullivan, B., Rous, B. & Van Eycken, E. 2025. *TNM Classification of Malignant Tumours*, Wiley.
 20. Canueto, J. & Roman-Curto, C. 2017. Novel Additions to the AJCC's New Staging Systems for Skin Cancer. *Actas Dermosifiliogr*, 108, 818–26.
 21. Liu, J., Ebrahimi, A., Low, T. H., Gao, K., Palme, C. E., Sydney, C., Ashford, B. G., Iyer, N. G., Clark, J. R. & Gupta, R. 2018. Predictive value of the 8th edition American Joint Commission Cancer (AJCC) nodal staging system for patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol*, 117, 765–72.
 22. Alam, M. & Ratner, D. 2001. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 344, 975–83.
 23. Breuninger, H., Eigentler, T., Bootz, F., Hauschild, A., Kortmann, R. D., Wolff, K., Stockfleth, E., Szeimies, R. M., Rempel, R., Garbe, C. & Grabbe, S. 2013. Brief S2k guidelines--Cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 11 Suppl 3, 37–45, 39–47.
 24. Madan, V., Lear, J. T. & Szeimies, R. M. 2010. Non-melanoma skin cancer. *Lancet (London, England)*, 375, 673–85.
 25. Queirolo, P., Cinquini, M., Argenziano, G., Bassetto, F., Bossi, P., Boutros, A., Clemente, C., de Giorgi, V., Del Vecchio, M., Patuzzo, R., Pennacholi, E., Peris, K., Quaglino, P., Reali, A., Zalaudek, I. & Spagnolo, F. 2024. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO open*, 9, 103005.
 26. NCCN. 2025. NCCN Guideline Squamous Cell Skin Cancer.
 27. Keohane, S. G., Botting, J., Budny, P. G., Dolan, O. M., Fife, K., Harwood, C. A., Mallipeddi, R., Marsden, J. R., Motley, R. J., Newlands, C., Proby, C., Rembielak, A., Slater, D. N., Smithson, J. A., Buckley, P., Fairbrother, P., Hashme, M., Mohd Mustapa, M. F., Exton, L. S. & British Association of Dermatologists' Clinical Standards, U. 2021. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *The British journal of dermatology*, 184, 401–14.
 28. European Medicines Agency. 2019. Scientific Advice Cemiplimab (REGN2810, LIBTAYO).
 29. Burton, K. A., Ashack, K. A. & Khachemoune, A. 2016. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*, 17, 491–508.

30. Kyrgidis, A., Tzello, T. G., Kechagias, N., Patrikidou, A., Xirou, P., Kitikidou, K., Bourlidou, E., Vahtsevanos, K. & Antoniadou, K. 2010. Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 46, 1563–72.
31. Rowe, D. E., Carroll, R. J. & Day, C. L., Jr. 1992. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*, 26, 976–90.
32. Sun, L., Chin, R. I., Gastman, B., Thorstad, W., Yom, S. S., Reddy, C. A., Nussenbaum, B., Wang, S. J., Knackstedt, T., Vidimos, A. T., Koyfman, S. A. & Manyam, B. V. 2019. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatol*, 155, 442–7.
33. Karia, P. S., Han, J. & Schmults, C. D. 2013. Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*, 68, 957–66.
34. Munoz Couselo, E., Canueto, J., Jerviz Guia, V., Lopez Lopez, A. M., Bermejo Segu, J. O., Garcia Castano, A., Puig Sarda, S., Sanmartin Jimenez, O., Soria Rivas, A., Gratal, P., Pardo, M. T., Rogado, A. & Berrocal Jaime, A. 2025. Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach. *Clin Transl Oncol*, 27, 3058–72.
35. Ruiz, E. S., Karia, P. S., Besaw, R. & Schmults, C. D. 2019. Performance of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th Edition vs the Brigham and Women's Hospital Tumor Classification System for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol*, 155, 819–25.
36. Barysch, M. J., Eggmann, N., Beyeler, M., Panizzon, R. G., Seifert, B. & Dummer, R. 2012. Long-term recurrence rate of large and difficult to treat cutaneous squamous cell carcinomas after superficial radiotherapy. *Dermatology*, 224, 59–65.
37. Leus, A. J. G., Haisma, M. S., Terra, J. B., Diercks, G. F. H., Van Kester, M. S., Halmos, G. B., Racz, E., Van Dijk, B. A. C. & Plaat, B. E. C. 2022. Age-related Differences in Tumour Characteristics and Prognostic Factors for Disease Progression in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Acta Derm Venereol*, 102, adv00652.
38. Haug, K., Breuninger, H., Metzler, G., Eigentler, T., Eichner, M., Hafner, H. M. & Schnabl, S. M. 2020. Prognostic Impact of Perineural Invasion in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Study of 1,399 Tumors. *J Invest Dermatol*, 140, 1968–75.
39. Rodriguez, M., Beal, B. T., Manmohan, M., Simmons, E., Varra, V., Xiong, D., Eversman, A., Briskin, I. N., Knackstedt, T. & Vidimos, A. T. 2021. Risk factors and timing of subsequent cutaneous squamous cell carcinoma in patients with cutaneous

- squamous cell carcinoma: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 84, 719–24.
40. Szewczyk, M., Pazdrowski, J., Golusinski, P., Danczak-Pazdrowska, A., Marszalek, S. & Golusinski, W. 2015. Analysis of selected risk factors for nodal metastases in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 272, 3007–12.
41. Henson, C. E., Abou-Foul, A. K., Morton, D. J., McDowell, L., Baliga, S., Bates, J., Lee, A., Bonomo, P., Szturz, P., Nankivell, P., Huang, S. H., Lydiatt, W. M., O'Sullivan, B. & Mehanna, H. 2023. Diagnostic challenges and prognostic implications of extranodal extension in head and neck cancer: a state of the art review and gap analysis. *Front Oncol*, 13, 1263347.
42. Costantino, A., Pace, G. M., Zimello, C., Russo, E., Greco, A., Polimeni, A., Magnuson, J. S. & De Virgilio, A. 2025. Impact of Extranodal Extension in Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Head Neck*.
43. Huis In 't Veld, E. A., Boere, T., Zuur, C. L., Wouters, M. W., van Akkooi, A. C. J., Haanen, J., Crijns, M. B., Smith, M. J., Mooyaart, A., Wakkee, M., Sewnaik, A., Strauss, D. C., Grunhagen, D. J., Verhoef, C., Hayes, A. J. & van Houdt, W. J. 2023. Oncological Outcome After Lymph Node Dissection for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 30, 5017–26.
44. Khan, K., Mykula, R., Kerstein, R., Rabey, N., Bragg, T., Crick, A., Heppell, S., Budny, P. & Potter, M. 2018. A 5-year follow-up study of 633 cutaneous SCC excisions: Rates of local recurrence and lymph node metastasis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 71, 1153–8.
45. Smile, T. D., Ruiz, E. S., Kus, K. J. B., Murad, F., Wei, W., Xiong, D. D., Vidimos, A. T., Schmults, C. D. & Koyfman, S. A. 2022. Implications of Satellitosis or In-transit Metastasis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Prognostic Omission in Cancer Staging Systems. *JAMA Dermatol*, 158, 390–4.
46. de Jong, E., Lammerts, M., Genders, R. E. & Bouwes Bavinck, J. N. 2022. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 36 Suppl 1, 6–10.
47. Jiang, R., Fritz, M. & Que, S. K. T. 2024. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Updated Review. *Cancers (Basel)*, 16.
48. Hillen, U., Leiter, U., Haase, S., Kaufmann, R., Becker, J., Gutzmer, R., Terheyden, P., Krause-Bergmann, A., Schulze, H. J., Hassel, J., Lahner, N., Wollina, U., Ziller, F., Utikal, J., Hafner, C., Ulrich, J., Machens, H. G., Weishaupt, C., Hauschild, A., Mohr, P., Pfohler, C., Maurer, J., Wolff, P., Windemuth-Kieselbach, C., Schadendorf, D., Livingstone, E. & Dermatologic Cooperative Oncology, G. 2018. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment

- patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 96, 34–43.
49. Porceddu, S. V., Bressel, M., Poulsen, M. G., Stoneley, A., Veness, M. J., Kenny, L. M., Wratten, C., Corry, J., Cooper, S., Fogarty, G. B., Collins, M., Collins, M. K., Macann, A. M. J., Milross, C. G., Penniment, M. G., Liu, H. Y., King, M. T., Panizza, B. J. & Rischin, D. 2018. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36, 1275–83.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Tragende Gründe: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung).
51. Regeneron. 2025. LIBTAYO SmPC. Stand 12.10.2025.
52. Migden, M. R., Rischin, D., Schmults, C. D., Guminski, A., Hauschild, A., Lewis, K. D., Chung, C. H., Hernandez-Aya, L., Lim, A. M., Chang, A. L. S., Rabinowits, G., Thai, A. A., Dunn, L. A., Hughes, B. G. M., Khushalani, N. I., Modi, B., Schadendorf, D., Gao, B., Seebach, F., Li, S., Li, J., Mathias, M., Booth, J., Mohan, K., Stankevich, E., Babiker, H. M., Brana, I., Gil-Martin, M., Homsí, J., Johnson, M. L., Moreno, V., Niu, J., Owonikoko, T. K., Papadopoulos, K. P., Yancopoulos, G. D., Lowy, I. & Fury, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 379, 341–51.
53. Papadopoulos, K., Owonikoko, T., Johnson, M., Brana, I., Gil-Martin, M., Perez, R., Moreno, V., Salama, K., Calvo, E., Yee, N., Safran, H., Gonzalez-Martin, A., Aljumaily, R., Mahadevan, D., Mohan, K., Li, J., Stankevich, E., Lowy, I., Fury, M. & Homsí, J. 2018. *Cemiplimab (REGN2810), a Fully Human Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, for Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Initial Safety and Efficacy from Expansion Cohorts of Phase I Study*.
54. Regeneron. 2019. Clinical Study Protocol: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.
55. Regeneron. 2025. Clinical Study Report: R2810-ONC-1788 Primary Analysis.
56. Rischin, D., Porceddu, S., Day, F., Brungs, D. P., Christie, H., Jackson, J. E., Stein, B. N., Su, Y. B., Ladwa, R., Adams, G., Bowyer, S. E., Otty, Z., Yamazaki, N., Bossi, P., Challapalli, A., Hauschild, A., Lim, A. M., Patel, V. A., Walker, J. L., De Liz Vassen Schurmann, M., Queirolo, P., Canueto, J., Ferreira da Silva, F. A., Stratigos, A., Guminski, A., Lin, C., Damian, F., Flatz, L., Taylor, A. E., Carr, D. R., Harris, S., Kirtbaya, D., Quereux, G., Rutkowski, P., Basset-Seguín, N., Khushalani, N. I., Robert, C., Ju, H., Joseph, C., Bansal, S., Chen, C. I., Seebach, F., Yoo, S. Y., Lowy, I., Goncalves, P., Fury, M. G. & Investigators, C. P. T. 2025. Adjuvant Cemiplimab or

- Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 393, 774–85.
57. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Zentrum für Krebsregisterdaten und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
58. Eisemann, N., Waldmann, A., Geller, A. C., Weinstock, M. A., Volkmer, B., Greinert, R., Breitbart, E. W. & Katalinic, A. 2014. Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *J Invest Dermatol*, 134, 43–50.
59. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2023. *Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard](je 100.000 Einwohner): C44 Sonstige Tumoren der Haut*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dkr.de/dkr-atlas/index.html#/de/> [Zugriff am 05.11.2025].
60. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 - Stand: 26. März 2025.
61. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2025. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: 12421-0002. G2L2W2.
62. Regeneron. 2025. Beschreibung des epidemiologischen Modells zu Cemiplimab - Indikationsgebiet: cSCC, Adjuvanz.
63. Kaufhold, M., Asadi, S., Ghoreishi, Y., Brekner, A., Grabbe, S., Stege, H. & Nassabi, H. 2025. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk Factors: Are Current Criteria Still Valid? A Retrospective, Monocenter Analysis. *Life (Basel)*, 15.
64. Birch-Johansen, F., Jensen, A., Mortensen, L., Olesen, A. B. & Kjaer, S. K. 2010. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*, 127, 2190–8.
65. Hollestein, L. M., de Vries, E. & Nijsten, T. 2012. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 48, 2046–53.
66. Rudolph, C., Schnoor, M., Eisemann, N. & Katalinic, A. 2015. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 13, 788–97.

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 in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-5: 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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	350 mg alle 3 Wochen (Q3W) für maximal 48 Wochen verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten	16,0	1	16,0
		350 mg alle 3 Wochen (Q3W) für 12 Wochen gefolgt von 700 mg alle 6 Wochen (Q6W) für maximal 48 Wochen, verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten	10,0	1	10,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Patientenindividuell			
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt..					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cemiplimab wird als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung eingesetzt. Die Angaben zu dem Behandlungsmodus von Cemiplimab wurde der entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Behandlung mit Cemiplimab erfolgt als intravenöse (i.v.) Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die empfohlene Dosis Cemiplimab beträgt hierbei 350 mg i.v. und wird alle drei Wochen verabreicht. Alternativ kann nach den ersten 12 Wochen das Behandlungsschema auf 700 mg alle 6 Wochen angepasst werden. Die maximale Behandlungsdauer beträgt gemäß Fachinformation 48 Wochen bei beiden Behandlungsschemata [1].

Die Zusammensetzung unterstützender Maßnahmen im Rahmen der zVT „beobachtendes Abwarten“ sowie auch die Häufigkeit der möglichen Anwendung dieser Maßnahmen werden patientenindividuell und dem jeweiligen Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand der Patientinnen angepasst und können daher nicht quantifiziert werden.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-6: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	10,0 – 16,0	350 mg – 700 mg	5 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Patientenindividuell		
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Cemiplimab wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation ermittelt. Ein Vial zur i.v. Anwendung (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) enthält 350 mg des Wirkstoffs Cemiplimab [1].

Für den Verbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient mit dem Verbrauch pro Gabe in mg multipliziert. Gemäß Fachinformation ist die Behandlungsdauer auf

48 Wochen begrenzt. Der errechnete Verbrauch pro Patient beträgt bei beiden Behandlungsschemata jeweils 5 600 mg (350 mg x 16,0 Behandlungstage = 5 600 mg bzw. 350 mg x 4,0 Behandlungstage + 700 mg x 6,0 Behandlungstage = 5 600 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 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. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	4.321,44 €	4.076,16 € [1,77 € ^a ; 243,51 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Stand Lauer-Taxe: 01. November 2025 [2].		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cemiplimab ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Die i.v. Darreichungsform (LIBTAYO® 350 mg LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) ist in einer Packungsgröße (ein Vial à 350 mg Cemiplimab) im Handel. Es ergeben sich nach den Abzügen der zuvor genannten Rabatte bei einem AVP von 4.321,44 € für die GKV-Kosten in Höhe von 4.076,16 € pro Einheit Cemiplimab.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-8: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (GOP 02100)	1	10,0 – 16,0
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	10,0 – 16,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Nicht bezifferbar		
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzliche erforderliche GKV-Leistungen wurden der Fachinformation entnommen. Gemäß Hilfstaxe fallen bei der Anwendung von Cemiplimab Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern an [3]. Zusätzlich ist die Infusion mit einer Dauer von mind. 10 Minuten über die Gebührenordnungsposition (GOP) 02100 berechnungsfähig [4]. Die Dauer der Infusion von Cemiplimab beträgt laut Fachinformation 30 Minuten [1]. Somit fällt für jeden Behandlungstag die Herstellung und Verabreichung der Infusion als zusätzliche GKV-Leistung an. Entsprechend der Behandlungstage ergeben sich je nach Behandlungsschema insgesamt 10,0 – 16,0 GKV-Leistungen jährlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (GOP 02100) ^a	8,30 €
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ^b	100,00 €
a: Die Angaben sind dem (EBM)-Katalog 4. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [4]. b: Die Angaben sind der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen [3]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Cemiplimab entnommen [1].

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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 beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Cemiplimab (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (GOP 02100) ^a	83,00 € – 132,80 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.000,00 € – 1.600,00 €
a: Die Angaben sind dem (EBM)-Katalog 4. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [4].			
b: Die Angaben sind der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen [3].			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 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. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-11: 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	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera-piekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab (LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	65.218,56 €	83,00 € – 132,80 €	1.000,00 € – 1.600,00 €	66.301,56 € - 66.951,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung	Nicht bezifferbar			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Alle Berechnungsschritte finden sich in folgender Quelle: [5].					

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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des cSCC nach einem kurativen Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung). Empfohlen wird ein abwartendes Verhalten. Das betrifft auch Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Cemiplimab ist damit die erste Therapie, die das Auftreten von Rezidiven bei cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nach einer Operation und Bestrahlung signifikant verringert.

Aufgrund der adjuvanten Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird von einer ambulanten Therapiesituation ausgegangen.

Gegenanzeigen

Die Anwendung von Cemiplimab ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei [1]: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Prolin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

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.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es wird daher darauf verzichtet, mögliche Änderungen der Jahrestherapiekosten vorzunehmen.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise 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.

Nicht zutreffend.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Regeneron. 2025. LIBTAYO SmPC. Stand 12.10.2025.
2. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Online. Stand: 01.11.2025. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
3. GKV Spitzenverband. 2024. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2025.
5. Regeneron. 2025. Beschreibung des Kostenmodells zu Cemiplimab -Indikationsgebiet: cSCC, Adjuvant.

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 nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Anforderungen einer qualitätsgesicherten Anwendung wurden der SmPC entnommen (09.12.2025) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cemiplimab, die über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht wird, liegt bei:

- 350 mg alle 3 Wochen für 12 Wochen, gefolgt von 700 mg alle 6 Wochen, oder
- 350 mg alle 3 Wochen.

Die Behandlung kann bis zu einem Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen 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.

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.

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. Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Richtlinien für immunvermittelte Nebenwirkungen gelten für Cemiplimab, unabhängig davon ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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 Hormonsubstitution (wie klinisch indiziert) und mit Corticosteroiden 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.

Bei Patienten mit vorbestehender Autoimmunerkrankung deuten Daten aus Beobachtungsstudien darauf hin, dass das Risiko für immunvermittelte Nebenwirkungen nach einer Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapie im Vergleich zum Risiko bei Patienten ohne vorbestehende Autoimmunerkrankung erhöht sein kann. Darüber hinaus waren Schübe der zugrunde liegenden Autoimmunerkrankung häufig, die Mehrheit war jedoch leicht und beherrschbar.

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 Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. 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 Corticosteroiden zu behandeln.

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus 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. Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonsubstitution (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln.

Hypophysitis

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

Nebenniereninsuffizienz

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

Diabetes mellitus Typ 1

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden. Bei Symptomen oder Anzeichen von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom, tödlicher toxischer epidermaler Nekrolyse 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 teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten. Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden.

Immunvermittelte Nephritis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Nicht-infektiöse Zystitis wurde bei anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren berichtet.

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 Corticosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln.

Nach Markteinführung wurde 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 abzuwägen. 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.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose wurde bei Patienten berichtet, die Cemiplimab erhielten. Die Patienten sollten auf klinische Anzeichen und Symptome von hämophagozytische Lymphohistiozytose überwacht werden. Wenn hämophagozytische Lymphohistiozytose bestätigt wird, sollte die Gabe von Cemiplimab abgebrochen und die Behandlung für hämophagozytische Lymphohistiozytose eingeleitet werden.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Es ist bekannt, dass humane 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.

Überdosierung

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Gemäß Annex IIB des EPAR handelt es sich bei Cemiplimab um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt [1].

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich des sicheren und wirksamen Einsatzes des Arzneimittels wurden dem Anhang IV des EPAR entnommen [1].

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für Cemiplimab zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der aus der Literatur verfügbaren Daten zum erhöhten Risiko für immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC den Zusammenhang zwischen Cemiplimab und einem erhöhten Risiko für immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Patienten mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Cemiplimab entsprechend zu ergänzen ist.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Cemiplimab der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels, das Cemiplimab enthält, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

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 EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben hinsichtlich der Informationen zum Risk-Management-Plan wurden dem Anhang IID und dem Assessment Report des EPAR entnommen [1; 2].

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan beschriebenen und in der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des Risikomanagement-Plan durch.

Ein aktualisierter Risikomanagement-Plan ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von LIBTAYO in den einzelnen Mitgliedsstaaten muss sich der MAH mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde über Inhalt und Format der

Schulungsmaterialien, einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und sonstiger Aspekte, geeinigt haben.

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem LIBTAYO vermarktet wird, alle Ärzte sowie Patienten/Pflegepersonen, die LIBTAYO voraussichtlich verordnen und anwenden werden, folgendes Informationspaket erhalten, bzw. Zugang dazu haben:

- *Informationsbroschüre für Patienten*

- *Patientenpass*

- Die Informationsbroschüre für Patienten wird die folgenden Kernaussagen enthalten:
 - 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.
- Der Patientenpass wird die folgenden Kernaussagen enthalten:
 - 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.

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-12: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	- Immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) - Infusionsbedingte Reaktionen
Wichtige potenzielle Risiken	Ausbleibende Wirkung durch Anti-Drug-Antikörper

Plan zur Pharmakovigilanz

Es sind keine weiteren Pharmakovigilanz-Aktivitäten geplant.

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-13: Zusammenfassende Tabelle der Pharmakovigilanz- und Risikominimierungsmaßnahmen nach sicherheitsrelevanten Aspekten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko: Immunvermittelte Nebenwirkungen immunvermittelte Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen)	Routine-Risikokommunikationsbotschaften: SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8 PL Abschnitte 2 und 4 Routine-Risikominimierungsmaßnahmen zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko zu adressieren: SmPC Abschnitte 4.2 und 4.4 PL Abschnitte 2 und 3 Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformationen hinaus: Rechtliche Lage: Cemiplimab wird unter eingeschränkter medizinischer Verschreibung verabreicht, und die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Krebsbehandlung eingeleitet und beaufsichtigt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenpass	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten Verwendung eines spezifischen Follow-up Fragebogens für spontane Post-Marketing-Berichte über immunvermittelte Nebenwirkungen
Wichtiges identifiziertes Risiko: Infusionsbedingte Reaktionen	Routine-Risikokommunikationsbotschaften: SmPC Abschnitte 4.4 und 4.8	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	PL Abschnitte 2 und 4 Routine-Risikominimierungsmaßnahmen zur Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko zu adressieren: SmPC Abschnitte 4.2, 4.3, und 4.4. PL Abschnitte 2 und 3 Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformationen hinaus: Rechtliche Lage: Cemiplimab wird unter eingeschränkter medizinischer Verschreibung verabreicht, und die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Krebsbehandlung eingeleitet und beaufsichtigt werden. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Patientenpass	Verwendung eines spezifischen Follow-up Fragebogens für spontane Post-Authorisation-Berichte über infusionsbezogene Reaktionen
Wichtiges potenzielles Risiko: Ausbleibende Wirkung aufgrund von Anti-Drug-Antikörpern	Weitere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformationen hinaus: Rechtliche Lage: Cemiplimab wird unter eingeschränkter medizinischer Verschreibung verabreicht, und die Behandlung muss von Ärzten mit Erfahrung in der Krebsbehandlung eingeleitet und beaufsichtigt werden.	Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 gemachten Angaben wurden dem EPAR einschließlich seiner Anhänge entnommen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Regeneron. 2025. LIBTAYO SmPC. Stand 12.10.2025.
2. Regeneron. 2025. LIBTAYO EPAR Assessment Report.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-14 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-14: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) 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 7, Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung, Absatz Art der Anwendung)	Ja
2	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	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. (Seite 38, Abschnitt 6.6, Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung, Absatz Zubereitung und Anwendung)	Ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Cemiplimab mit Stand zum November 2025 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-14, 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 3-14 bei.

Nicht zutreffend.

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

EBM Stand: 4. Quartal 2025 [2].

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 Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Regeneron. 2025. LIBTAYO SmPC. Stand 12.10.2025.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-15: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studien- titel	Name des Studienre- gisters/der Studien- ergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer über alle Prüf- stellen	Anzahl der Prüfungs- teil- nehmer an deutschen Prüf- stellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.								

Da Cemiplimab vor dem 1. Januar 2025 in Deutschland in Verkehr gebracht wurde, treffen die Anforderungen des SGB V §35a Absatz 3 Satz 5 zur Angabe der Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Studienzentren zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet nicht zu. Es werden daher keine Angaben gemacht.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.