

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-094 Cemiplimab

Stand: Juni 2025



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

Cemiplimab

[zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse im Anwendungsgebiet vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab L01FF06 Libtayo	Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: LIBTAYO (Cemiplimab) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.
<i>Es sind keine Arzneimittel im Anwendungsgebiet zugelassen.</i>	

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-094 (Beratung nach § 35a SGB V)
Cemiplimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 5. Mai 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
cSCC	cutaneous squamous cell carcinoma
CT	computed tomography
DFS	Disease-free survival
ECRI	Emergency Care Research Institute
EGFR	epidermal growth factor receptor
FLLRR	freedom from locoregional relapse
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations AssessmentDevelopment and Evaluation
HIV	human immunodeficiency virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMS	Mohs micrographic surgery
MRI	magnetic resonance imaging
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival
PDEMA	peripheral and deep en face margin assessment
PN	perineural invasion
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Adjuvante Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation kutanes Plattenepithelkarzinom durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 10.04.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 865 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR identifiziert.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))

Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- - Juni 2021

LoE/GoR

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

Tabelle 6: Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50% der Stimmberechtigten

Empfehlungen

8.14	Evidenzbasiertes Statement	neu 2022
Level of Evidence 2	Die aktuelle Datenlage lässt keine Empfehlung für eine Kombination einer adjuvanten Radiotherapie mit einer Systemtherapie zu.	
	[482] , [483] , [484] 2: De-novo-Recherche	
	Starker Konsens	

Hintergrundinformationen:

Zur Frage der Rolle einer postoperativen Radiochemotherapie bei Vorliegen von Risikofaktoren kann die randomisierte Phase-III-Studie TROG 05.01 herangezogen werden, die n=310 Patienten mit makroskopisch komplett reseziertem (R0 oder R1) kutanem Hochrisiko-PEK der Kopf-Hals-Region nach folgenden Kriterien einschloss: Vorliegen von intraparotidaler Lymphknotenmetastase oder Lymphknotenmetastase mit mindestens einem der Kriterien (≥ 2 Lymphknoten oder Kapseldurchbruch oder größter Lymphknoten > 3 cm) oder fortgeschrittener Primärtumor (> 5 cm oder T4 oder In-Transit Metastase) [482]. Verglichen wurde die postoperative Strahlentherapie mit 60-66 Gy mit einer Radiochemotherapie 60-66 Gy mit Carboplatin wöchentlich AUC 2 (maximal 6 Gaben). Im primären Endpunkt Freiheit von lokoregionärem Rezidiv zeigte sich kein Vorteil der Radiochemotherapie, sie betrug nach 5 Jahren für die alleinige Strahlentherapie 83% und für die Radiochemotherapie 87% (HR 0,84, 95% KI 0,46-1,55; $p=0,58$). Auch das 5-Jahres-Gesamtüberleben war vergleichbar, es betrug für die Strahlentherapie 76% und für die Radiochemotherapie 79% (HR 0,95, 95% KI 0,58-1,57) [482].

Ein Review zeigte 2019 ebenfalls keinen Benefit in der Ergänzung von Carboplatin im Rahmen einer adjuvanten Radiotherapie voroperierter Patienten verglichen mit der single Radiotherapie. Eine retrospektive Analyse von 104 Patienten mit lokal fortgeschrittenem kutanen PEK, die bereits operativ inklusive Parotidektomie und Neck-Dissection versorgt worden waren, konnte keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivfreiheit zwischen Radiochemotherapie vs. Radiotherapie feststellen bei einem 2-Jahres-krankheitsfreien Überleben von 65% vs. 58% ($p=0,43$) [483].

In einer Propensity-Score-gematchten Analyse wurde der Effekt einer Kombination von postoperativer Strahlentherapie mit Cetuximab bei kutanem Hochrisiko-PEK (wenig differenziert, PNI, lymphovaskuläre Invasion, positiver Schnittrand, Lymphknotenbefall, Rezidiv, Immunsuppression oder Lokalisation Ohr / Wange / Lippe) der Kopf-Hals-Region betrachtet (n=68) [484]. Sowohl das 5-Jahres-Gesamtüberleben (80% vs. 61%) als auch das 5-Jahres-progressionsfreie Überleben (66% vs. 29%) waren vorteilhaft für die Gruppe mit Cetuximab, die Unterschiede waren aber nicht signifikant.

Zusammenfassend zeigt sich in mehreren Studien mit heterogenen und teils sehr kleinen Patientenkollektiven für die platinbasierten Chemotherapien in Kombination mit Radiotherapie kein oder kein statistisch signifikanter Benefit bezüglich Gesamtüberleben, krankheitsspezifischem Überleben und Rezidivfreiheit im Vergleich zur Radiotherapie alleinig. Der Einsatz von EGFR-Rezeptorantagonisten in Kombination mit Radiotherapie ist insbesondere zu diskutieren bei Patienten, die Kontraindikationen für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren sowie ein erhöhtes Risiko für Lokalrezidive und Metastasierung aufweisen wie z.B. organtransplantierte Patienten.

Die Kombination von Checkpoint-Inhibitoren und Radiotherapie ist bislang beim kutanen PEK wenig untersucht. Mehrere klinische Studien überprüfen derzeit den Einsatz dieser therapeutischen Option in der Adjuvant unter Einsatz unterschiedlichen Checkpoint-Inhibitoren. Ergebnisse dieser Studien müssen für künftige therapeutische Empfehlungen abgewartet werden.

Bei einem lokalen oder lokoregionären Rezidiv gelten die gleichen Kriterien für die Indikation zu einer postoperativen Radiotherapie wie in der primären Situation [492].

Referenzen

482. Porceddu S, Bressel M, Poulsen M, Stoneley A, Veness M, Kenny L, et al. Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy Versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 0501 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(13):1275-1283. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29537906/>

483. Trosman S, Zhu A, Nicolli E, Leibowitz J, Sargi Z. High-Risk Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: Risk Factors for Recurrence and Impact of Adjuvant Treatment. *Laryngoscope*. 2021;131(1):E136-E143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32065413/>

484. Palmer J, Schneider C, Hockstein N, Hanlon A, Silberg J, Strasser J, et al. Combination of postoperative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. *Oral Oncol*. 2018;78:102-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496036/>

492. Strassen U, Hofauer B, Jacobi C, Knopf A. Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:501-506. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27498202>

Muñoz Couselo E et al., 2024 [3].

Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant documents published in English between November 2017 and July 2023 were identified searching in PubMed and the Cochrane database using search terms related to each of the questions.

LoE/GoR

The literature was graded according to Oxford evidence levels (1a; highest level; 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4, 5).

Based on the level of evidence and the conclusions that could be drawn from the literature, the scientific committee drafted recommendations, which were graded with Oxford levels of strength (A, highest level; B, C, D). The Delphi method was used to evaluate recommendations on which the scientific committee did not agree and recommendations that were classified as having a level of evidence of 3–5 and/or a grade of recommendation of C or D.

Empfehlungen

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Domain 1: Initial management of patients with cSCC			
2	cSCC should be considered to have a high risk of relapse, metastatic disease (especially to lymph nodes), or disease-specific death when they present any of the following characteristics: i) tumour size >2 cm; ii) depth or thickness of invasion >6 mm or invasion beyond subcutaneous fat; iii) perineural invasion (PNI), defined as tumour cells within the nerve sheath of a nerve deep to the dermis or with a calibre ≥ 0.1 mm; iv) poor histologic differentiation; v) desmoplastic histology; vi) acantholytic, adenosquamous, or carcinosarcomatous histologic subtype; vii) lymphovascular invasion or satellitosis; viii) tumour location on the temple, lip, or ear; ix) recurrent tumour or with poorly defined margins; x) parotid involvement; xi) skull base invasion either by local invasion or perineural invasion; xii) bone invasion. Surgical treatment of these tumours should use techniques that evaluate 100% of the margins. In some cases, adjuvant radiotherapy is also required. Particular attention should be paid to very high-risk factors, which are associated with metastasis and disease-specific mortality, namely: i) tumour size >4 cm; ii) poor histologic differentiation; iii) desmoplastic histology; iv) PNI, defined as tumour cells within the nerve sheath of a nerve deep to the dermis or with a calibre ≥ 0.1 mm; v) depth or thickness of invasion >6 mm or invasion beyond subcutaneous fat; vi) lymphovascular invasion. In the case of cSCC in locations other than head and neck, the same criteria define high risk as in tumours in the head and neck. Special attention must be paid to hands, feet, and pretibial and anogenital areas; given the high risk of recurrence after surgery in these areas, a surgical technique that evaluates 100% of the excision margin is recommended.	B	2a for cSCC in the head and neck; 2b for cSCC in other locations
4	For some patients with high-risk cSCC (AJCC 8th edition and stage T3/T4, BWH stage T2b/T3), imaging is recommended for staging, using ultrasound, computed tomography (CT), or magnetic resonance imaging (MRI); the choice of imaging technique should be at the discretion of the medical team based on the suspected extent of the disease. In tumours with very high-risk factors, a radiologic study of nodal metastasis should be conducted for staging.	B	3a

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
Domain 2: Treatment of the primary tumour			
2.2 Adjuvant therapies			
12	Adjuvant treatment should be initiated within three months after surgery, once scarring is complete.	D	5
13	Adjuvant radiotherapy is recommended for patients with PNI or close or positive surgical margins where further surgery cannot be performed.	A	1b
14	In high-risk cSCC in locations other than head and neck, lymphadenectomy is recommended when there is regional lymph node involvement. After lymphadenectomy, a multidisciplinary tumour board should evaluate the pathology results to consider prophylactic radiotherapy. In high-risk cSCC in the head and neck with no radiological evidence of cervical lymph node involvement (N0), prophylactic radiotherapy is not recommended. Adjuvant radiotherapy should be considered after pathological confirmation of the following: extracapsular involvement; multiple positive lymph nodes; a single positive lymph node >3 cm in diameter; or incompletely excised nodal disease.	A	1b
15	A recommendation cannot be made on systematic adjuvant treatment because it is currently under evaluation in clinical trials.	E	5
2.3 Alternative treatments for primary cSCC			
16	Intralesional treatment should be discussed by the multidisciplinary tumour board as an alternative to surgery and radiotherapy in selected cases, considering the risk–benefit, tumour location, patient performance status, and patient preference. The initial diagnostic biopsy is needed to plan intralesional treatment.	C	4
17	Radiotherapy with radical intent is recommended for inoperable disease, cosmetic anatomical regions with compromised function, and patients who refuse surgery.	A	1c
18	Salvage surgery should be considered by a multidisciplinary tumour board for patients with recurrent disease.	D	5
Domain 3: Management of advanced disease			

	Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
20	The following first-line systemic therapies are recommended for non-resectable locally advanced disease not amenable to radical treatment with surgery or radiotherapy: Preferred regimens: i) cemiplimab; ii) pembrolizumab; iii) clinical trial. Regimens for patients who are not eligible for immunotherapy: i) epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors (e.g. cetuximab); ii) cisplatin plus 5-fluorouracil; iii) carboplatin plus paclitaxel; iv) capecitabine.	A for cemiplimab and pembrolizumab; C for EGFR inhibitors; C for chemotherapy	1a/1b for cemiplimab and pembrolizumab; 4 for EGFR inhibitors; 4 for chemotherapy
21	EGFR inhibitors, particularly cetuximab, are recommended for patients who are not eligible for immunotherapy, because they cannot tolerate it or have previously failed to respond.	C	4
22	Chemotherapy is an option for patients with cSCC that has extended to the lymph nodes or distant organs. Chemotherapy can be used as monotherapy or combined with radiotherapy or other chemotherapeutic agents (primarily platinum/taxane doublets).	C	3/4
23	Toxicity and efficacy of any systemic treatment should be evaluated in all patients. Regular medical examination should be part of patient monitoring and may include a physical exam, laboratory analysis, and imaging (CT, MRI, positron emission tomography, whole body photography, skin ultrasound, lymph node ultrasound) depending on the location, extension, and accessibility of the disease.	A	1a/1b
Domain 4: Specific patient populations			
24	Given the high risk of recurrence of cSCC in patients who are immunosuppressed (because of HIV, chronic viral infections, chronic lymphocytic leukaemia, or autoimmune diseases), initial radical treatment with MMS and adjuvant radiotherapy is recommended, depending on histology. Radiotherapy cannot be recommended for all patients after resection. Systemic treatment for these patients does not differ from that for other patients, except for the limitation in the use of immunotherapy only in selected transplant recipients.	B	2b
Domain 5: Supportive and palliative care			
Domain 6: Follow-up			
27	All patients should be monitored with a physical exam that includes a complete skin and lymph node examination. According to risk, the following monitoring is recommended: i) Low-risk cSCC:	B	3a

Recommendation	Strength of recommendation	Level of evidence
physical exam every 3–12 months during the first two years following diagnosis, then every 6–12 months during the third year, then annually for life. ii) High-risk cSCC: physical exam every 3–6 months during the first two years following diagnosis, then every 6–12 months during the third year, then annually for life. iii) Very high-risk cSCC: physical exam every 3–6 months during the first two years following diagnosis, then every 6 months during the third year, then every 6–12 months for life. Additionally, high- and very high-risk cSCC should be monitored with imaging if there is any doubt, using lymph node ultrasound, CT, or MRI at the discretion of the medical team based on clinical suspicion.		

cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma; CT, computed tomography; EGFR, epidermal growth factor receptor; HIV, human immunodeficiency virus; MMS, Mohs micrographic surgery; MRI, magnetic resonance imaging; PDEMA, peripheral and deep en face margin assessment; PNI, perineural invasion.

Hintergrundinformationen:

Question 15: when should systemic adjuvant treatment be used?

Summary of evidence (level 5): There is insufficient evidence to support use of systemic adjuvant treatment of cSCC.[58, 59, 61, 69–72]. There are currently two active clinical trials exploring adjuvant systemic treatment in cSCC with either cemiplimab (C-POST trial, NCT03969004)[73] or pembrolizumab (KEYNOTE-630, NCT03833167)[74] versus placebo. The results of these trials will shed light on the usefulness of systemic treatment for cSCC in the adjuvant setting.

Referenzen

58. Cañueto J, Jaka A, Corchete LA, González-Pérez AM, GarcíaCastro R, Fuente MJ, et al. Postoperative radiotherapy provides better local control and long-term outcome in selective cases of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion. *JEur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:1080–91. [https:// doi. org/ 10. 1111/ jdv. 16001](https://doi.org/10.1111/jdv.16001).
59. Ruiz ES, Kus KJB, Smile TD, Murad F, Zhou G, Ilori EO, et al. Adjuvant radiation following clear margin resection of high T-stage cutaneous squamous cell carcinoma halves the risk of local and locoregional recurrence: a dual-center retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:87–94. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jaad. 2022. 03. 044](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.03.044).
61. Leus AJG, Perrels EFD, Halmos GB, Terra JB, Steenbakkers RJHM, Van Kester MS, et al. Postoperative radiotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in patients with microscopic residual disease. *JAMA Dermatol*. 2021;157:349–52. [https:// doi. org/ 10. 1001/ jamad ermat ol. 2020. 4828](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.4828).
69. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: management of advanced and high-stage tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:249–61. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. jaad. 2017. 08. 058](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.058).
70. Knackstedt TJ, Knackstedt RW, Djohan M, Djohan R, Gastman BR, Crowe DR. New developments in the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Plast Reconstr Surg*. 2021;147:492–504. [https:// doi. org/ 10. 1097/ PRS. 00000 00000 007678](https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000007678).
71. Cañueto J, Jaka A, Toll A. The value of adjuvant radiotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109:476–84. [https:// doi. org/ 10. 1016/ j. ad. 2018. 03. 007](https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.007).
72. Maubec E. Update on the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2020;100:309–17. [https:// doi. org/ 10. 2340/ 00015 555- 3498](https://doi.org/10.2340/00015555-3498).
73. Study of adjuvant cemiplimab versus placebo after surgery and radiation therapy in patients with high risk cutaneous squamous cell carcinoma. ClinicalTrialsGov ID NCT03969004. [https:// clini caltr ials. gov/ study/ NCT03 969004](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004). Accessed Feb 13, 2024
74. Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo following surgery and radiation in participants with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630). ClinicalTrialsGov ID NCT03833167. [https:// clini caltr ials. gov/ study/ NCT03 833167](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03833167). Accessed Feb 13, 2024

Queirolo P et al., 2024 [4].

Italian Association of Medical Oncology

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu**
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft teilweise zu**
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft teilweise zu**
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- a systematic and cross-checked literature search was conducted on PubMed, Embase, and Cochrane Library

LoE/GoR

- GRADE

Empfehlungen

Question 13: Should concomitant chemoradiation be recommended over post-operative radiotherapy alone in patients with CSCC with histopathological high-risk factors?

Recommendation: Concurrent chemoradiation should not be considered as a first-line therapeutic option for patients with surgically resected high-risk CSCC.

Strength of recommendation: Conditional against

Overall quality of evidence: Very low

Motivation/comments on the benefit/risk balance:

The considered benefit outcomes were DFS and OS, while the detrimental outcomes included incremental toxicities due to treatment and the worsening of quality of life. The radiosensitizing treatment with carboplatin was investigated in a randomized trial published in 2018 by Porceddu et al.⁷³ The primary objective was the improvement of locoregional disease control. A total of 321 patients with head and neck region CSCCs were randomized.⁷³ The study did not demonstrate an advantage in the primary endpoint [freedom from locoregional relapse (FFLRR)], as well as in secondary outcomes of DFS [hazard ratio (HR) 0.85 (95% CI 0.55-1.29)] and OS [HR 0.95 (95% CI 0.58-1.57)], and in quality of life. FFLRR at 2 and 5 years was 88% (95% CI 83% to 93%) and 83% (95% CI 77% to 90%) in the radiotherapy-only group, while it was 89% (95% CI 84% to 94%) and 87% (95% CI 81% to 93%; HR 0.84, 95% CI 0.46-1.55, P = 0.58) in the carboplatin + radiotherapy group, respectively. No increase in radiotherapy toxicities, such as mucositis, dysphagia, and acute or late dermatitis, was observed in the experimental arm. However, acute differences between the two arms appeared unfavorably in the chemotherapy-treated group for side-effects such as constipation, fatigue, and dysgeusia. Additionally, as expected, there were increased marrow toxicities related to the chemotherapy drug in the acute phase. Overall, the benefit-to-harm balance does not favor the addition of systemic radiosensitizing treatment in high-risk subjects after surgical intervention due to increased toxicities with no improvement in various outcome parameters. See Supplementary Material (Question 13), available at <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103005>, for EtD results, quality of evidence, and implications for future results.

Question 14: Should cemiplimab be recommended over chemotherapy for patients with recurrent and/or metastatic CSCC who are not eligible for curative treatment?

Recommendation: Cemiplimab should be recommended as a first-line option over chemotherapy in patients with recurrent and/or metastatic CSCC who are not eligible for curative treatment.

Strength of recommendation: Strong in favor

Overall quality of evidence: Low

Motivation/comments on the benefit/risk balance:

After carefully examining the issue and conducting a systematic literature review, the working group concluded that the recommendation proposed in the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines addressed the question of interest, and its content was applicable to the Italian context.⁷⁴ Furthermore, the NICE guideline was of excellent quality according to the AGREE II evaluation. For these reasons, the panel decided

to adopt the NICE guideline.⁷⁴ The panel decided to make a strong recommendation in favor of the intervention for the following reasons:

- The lack of a therapeutic standard for locally advanced and metastatic CSCC had made it impossible to conduct randomized clinical trials.
- In everyday clinical practice, there was currently no valid alternative therapy to the use of anti-PD-1 antibodies for the first-line treatment of locally advanced and metastatic CSCC.

Note: Cemiplimab is the only anti-PD-1 agent approved by the EMA for the treatment of patients with CSCC who cannot have surgery or radiotherapy with a curative intent.

Referenzen

73. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. 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. *J Clin Oncol*. 2018;36:12751283.

74. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. 2022. [https:// www.nice.org.uk/guidance/ta802](https://www.nice.org.uk/guidance/ta802). Accessed April 16, 2024.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2025)
am 09.04.2025

#	Suchschritt
1	[mh skin] OR (cutaneous OR skin):ti,ab,kw
2	[mh "Epithelial Cells"] OR ((squamous NEXT cell*) OR squamouscell*):ti,ab,kw
3	[mh carcinoma] OR (carcinoma*):ti,ab,kw
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees
5	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] this term only
6	(#1 AND #2 AND #3) OR (#1 AND #4) OR (#2 AND #5)
7	("non-melanoma" OR nonmelanoma):ti,ab,kw
8	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
9	#7 AND (#5 OR #8)
10	(cutaneous OR skin):ti
11	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti
12	#10 AND #11
13	#6 OR #9 OR #12
14	#13 with Cochrane Library publication date from Apr 2020 to present, in Cochrane Reviews
15	#13 with Cochrane Library publication date from Apr 2023 to present, in Cochrane Reviews
16	#14 NOT #15

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 09.04.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	cutaneous[tiab] OR skin[tiab] OR skin[mh]
2	squamous cell*[tiab] OR squamouscell*[tiab] OR epithelial cells[mh]
3	carcinoma*[tiab] OR carcinoma[mh]
4	carcinoma, squamous cell[mh]
5	skin neoplasms[Mesh:NoExp]

#	Suchschritt
6	(#1 AND #2 AND #3) OR (#1 AND #4) OR (#2 AND #5)
7	non-melanoma[tiab] OR nonmelanoma[tiab]
8	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab]
9	#7 AND (#5 OR #8)
10	cutaneous[ti] OR skin[ti]
11	tumor[ti] OR tumors[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR sarcoma*[ti] OR cancer*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti]
12	#10 AND #11
13	#6 OR #9 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
17	(#13) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science"[tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
18	(#17) AND ("2020/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
19	(#18) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

#	Suchschritt
20	(#19) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
21	#20 NOT #16
22	(#21) AND ("2023/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
23	#21 NOT #22

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.04.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/Version_2/LL_Aktinische_Keratose_und_PEK_Langversion_2.0.pdf.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut; S3-Leitlinie, Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer: 032/022OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2022. [Zugriff: 09.04.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Aktinische_Keratosen_und_PEK/Version_2/LL_Aktinische_Keratose_und_PEK_Leitlinienreport_2.0.pdf.
3. **Muñoz Couselo E, Cañueto J, Jerviz Guía V, López López AM, Bermejo Segú JO, García Castaño A, et al.** Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach. Clin Transl Oncol 2024 [Online ahead of print].
4. **Queirolo P, Cinquini M, Argenziano G, Bassetto F, Bossi P, Boutros A, et al.** 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 2024;9(5):103005.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2025-B-094

Verfasser	
Institution	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHNO Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Hals-Chirurgie
Sachverständige	
Datum	6. Juni 2025

Indikation
Adjuvante Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Resektion und Strahlentherapie.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Es gibt derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms der Haut nach Resektion und Strahlentherapie. Standard ist abwartendes Verhalten. Das betrifft auch Patientinnen und Patienten (Pat.) mit hohem Rezidivrisiko.
Stand des Wissens
Das kutane Plattenepithelkarzinom ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste Hauttumor. Er macht nach den Erhebungen des Robert-Koch-Instituts etwa ein Viertel der nicht-melanotischen Hautkrebsformen aus [1].
Standard ist die chirurgische Exzision, bei Vorliegen von Risikofaktoren (Exzisionsrand <2mm, Infiltration der Perineuralscheide) wird eine adjuvante Strahlentherapie empfohlen. Weniger als 10% der Patienten entwickeln ein fortgeschrittenes Karzinom, entweder lokal fortgeschritten oder metastasiert. Lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome können lokal destruierend wachsen. Sie können zu erheblicher Krankheitsbelastung für den Patienten führen, vor allem bei Tumormanifestationen im sichtbaren Bereich, z. B. im Kopf-Hals-Bereich.
Das kutane Plattenepithelkarzinom hat ein relativ geringes Metastasierungsrisiko. Die Metastasierungsrate wird mit 4-5% angegeben [2]. Die Datenlage ist aufgrund des Fehlens prospektiver Studien mit hohen Patientenzahlen etwas unsicher. Als ungünstige prognostische Faktoren gelten eine vertikale Tumordicke >6 mm, ein horizontaler Tumordurchmesser >20 mm,

Entdifferenzierung, Desmoplasie, perineurale Infiltration, Lokalisation an Lippe oder Ohr, Immunsuppression.

Für die Therapie in der lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen oder des metastasierten Plattenepithelkarzinoms ist seit 2019 der Immuncheckpoint-Inhibitor Cemiplimab zugelassen. Cemiplimab ist ein Anti-PD-1-Antikörper. Die Zulassung erfolgt auf der Basis einer Phase-II-Studie [3, 4].

Einen Standard für aktive Therapie in der adjuvanten Situation gibt es bisher nicht. Standard ist abwartendes und beobachtendes Verhalten [2].

Die Situation ändert sich aktuell durch die Daten der C-POST Studie zum adjuvanten Einsatz von Cemiplimab bei Pat. mit hohem Rezidivrisiko.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Entscheidend ist die Definition der Kriterien für ein erhöhtes/hohes Rezidivrisiko.

Referenzliste:

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. AWMF S3 Leitlinie Aktinische Keratose und kutanes Plattenepithelkarzinom der Haut, 2022. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022OLI_S3_Aktinische_Keratosen-Plattenepithelkarzinom-PEK_2019-07.pdf
3. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al.: PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2018; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29863979>
4. Migden M, Khushalani N, Chang A et al.: Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. 2020;21(2):294-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31952975/>