



(21100) LIBTAYO, Regeneron Switzerland GmbH

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2024

1 Zulassung Swissmedic

LIBTAYO wurde von Swissmedic per 27. Mai 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Kutanes Plattenepithelkarzinom

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

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, die:

- *an lokal fortgeschrittenem NSCLC leiden und nicht für eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie qualifiziert sind, oder*
- *ein metastasiertes NSCLC aufweisen.*

Patienten, die im Laufe ihres Lebens weniger als hundert Zigaretten geraucht hatten, waren von der Pivot-Studie ausgeschlossen.

LIBTAYO in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie ist indiziert als Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC mit einer Plattenepithel-Histologie, unabhängig von der PD-L1-Expression, sowie für Patienten mit NSCLC mit einer Nicht-Plattenepithel-Histologie mit PD-L1-Expression in mindestens 1 % der Tumorzellen, ohne genomische EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, die:

- *an lokal fortgeschrittenem NSCLC leiden und nicht für eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie in Betracht kommen, oder*
- *ein metastasiertes NSCLC aufweisen (siehe «Klinische Wirksamkeit»).*

Basalzellkarzinom

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

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Cemiplimab ist ein humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den programmed cell death-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und dessen Interaktion mit PD-L1 und PD-L2 blockiert. Die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf antigenpräsentierenden Zellen, aber auch auf 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 verstärkt die T-Zell Antwort, einschliesslich der Anti-Tumor-Antwort, indem es die Bindung zwischen PD-1 und den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert [Fachinformation EMA].

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Standard of Care

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Der nicht-kleinzellige Lungenkrebs (NSCLC) macht rund 80 bis 85 % aller Lungenkrebsfälle aus, wobei das Nicht-Plattenepithelzellkarzinom der häufigste histologische Subtyp ist (78%, non-squamous cell carcinoma), gefolgt von Plattenepithelkarzinom (18% squamous cell carcinoma). Patienten mit NSCLC haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die grosse Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ [Onkopedia und Lancet 2021;398: 535-554].

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorphistologie und molekularem Profil. Nach Ausschluss von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression (> 50 %) meist aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie (anti-PD1 oder anti-PDL1). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien.

Studienlage

Es liegt eine pivotale Phase-III-Studie (Studie 1; EMPOWER-Lung 1) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich zu einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 Expression ≥ 50 % vor.

Studie 1: (EMPOWER-Lung 1; R2810-ONC-1624)– Sezer, Ahmet, et al. "Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial." *The Lancet* 397.10274 (2021): 592-604.

Design	Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich zu einer platinbasierten Dubletten-Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten NSCLC mit PD-L1 Expression ≥ 50 % wurden in dieser randomisierten, offenen, multizentrischen (138 Kliniken in 24 Ländern) Phase-III-Studie untersucht (Superiority-Design).
Intervention	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (nicht-Plattenepithel vs. Plattenepithel) und geografischen Regionen (Europa vs. Asien vs. Rest der Welt). Die Patienten (n=710) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder: <ul style="list-style-type: none">• Cemiplimab 350 mg i.v. alle drei Wochen über einen Zeitraum von bis zu 108 Wochen (36 Zyklen zu 21 Tagen) (n=356) oder• eine platinbasierte Doppelchemotherapie nach Wahl des Prüfarztes über 4 bis 6 Zyklen, gefolgt von einer optionalen Pemetrexed-Erhaltungstherapie für Patienten mit nicht-squamöser Histologie, die initial eine Pemetrexed-haltige Therapie erhielten (n=354). Die Behandlung mit Cemiplimab wurde bis zu einer nach RECIST 1.1 definierten progressiven Erkrankung, inakzeptabler Toxizität oder bis zu 108 Wochen fortgesetzt. Pa-

	<p>tienten, bei denen unter der Therapie mit Cemiplimab eine vom IRC (independent review committee) gemäss RECIST 1.1 definierte progrediente Erkrankung auftrat, konnten die Behandlung mit Cemiplimab fortsetzen und zusätzlich 4 Zyklen einer histologiespezifischen Chemotherapie erhalten, bis eine weitere Progression beobachtet wurde. Bei Progress unter Chemotherapie war Cross-over zu Cemiplimab bis max. Woche 108 erlaubt. Von den 203 Patienten, die für eine Chemotherapie randomisiert wurden und bei denen eine nach RECIST 1.1 definierte Krankheitsprogression vorlag, wechselten 150 (73.9 %) Patienten zur Behandlung mit Cemiplimab über. Die Beurteilung des Tumorstatus wurde alle 9 Wochen durchgeführt.</p>
<p>Studienpopulation</p>	<p>Insgesamt wurden 710 Patienten (Intent-To-Treat [ITT]-Population) in die Studie eingeschlossen.</p> <p><u>Haupteinschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Patienten/-innen im Alter ab 18 Jahren, ✓ mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem plattenepithelialen oder nicht-plattenepithelialen NSCLC mit Stadium IIIB oder IIIC, die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder mit Stadium IV, die keine systemische Vortherapie des rezidivierenden oder metastasierten NSCLC erhalten hatten (Patienten, die eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, waren teilnahmeberechtigt), ✓ Tumorzellen mit einer immunhistochemisch im Zentrallabor bestimmten PD-L1-Expression $\geq 50\%$, ✓ Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 bis 1, ✓ Patienten/-innen mit Hirnmetastasen durften eingeschlossen werden, vorausgesetzt, diese waren behandelt und klinisch stabil. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten/-innen mit genomischen EGFR-, ALK- oder ROS1-Tumoraberrationen, - mit Erkrankungen, die eine systemische Immunsuppression erforderten, - mit unkontrollierten Infektionen mit Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), - Patienten/-innen, die nie geraucht hatten (definiert als < 100 Zigaretten/Lebenszeit), - Patienten/-innen mit Autoimmunerkrankungen, - Patienten/-innen, die eine systemische Therapie innerhalb von 2 Jahren nach der Behandlung erforderten. <p>Unter den 710 Patienten in der ITT-Population waren die Ausgangscharakteristika: mittleres Alter 63 Jahre (45 % waren 65 oder älter), 85 % männlich, 86 % weiss, mit einem ECOG-Performance-Score von 0 bzw. 1 bei 27 % bzw. 73 % und 12 % mit einer Vorgeschichte von Hirnmetastasen. Die Krankheitscharakteristika waren lokal fortgeschritten (16 %), metastasiert (84 %), Plattenepithelkarzinom (44 %) und Nicht-Plattenepithelkarzinom (56 %).</p>
<p>Primärer Endpunkt</p>	<p>Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS), bewertet durch verblindete IRC (independent review committee) unter Verwendung von RECIST 1.1. Zur Kontrolle für Fehler vom Typ 1 wurde der zweiseitige α-Wert von 0.05 auf die Analysen des OS (0.04) und des PFS (0.01) aufgeteilt.</p> <p>Die primären Endpunkte wurden zuerst in der Intention-to-Treat-(ITT) Population (n=710) und dann in der präspezifizierten Population mit einer Tumor-PD-L1-Expression $\geq 50\%$ gemäss dem «PD L1 ICH 22C3 pharmDX Assay» untersucht (mITT-Population n=563; n=283 unter Cemiplimab, n=280 unter Chemotherapie). Die mITT Population begründete sich aus einer Nachtestung des PD-L1-Status; Die Messung der PD-L1-Expression bei Patienten vor August 2018 wurde aufgrund von Qualitätsmängel als</p>

unzuverlässig deklariert. Die betroffenen Patienten wurden einer Nachtestung unterzogen, um den PD-L1-Status zu bestätigen. Laut HAS war die Subgruppe mit einer Nachtestung (mITT) im statistischen Analysenplan der Studie nicht präspezifiziert; Die Daten aus der mITT Population seien entsprechend als explorative Daten zu betrachten. HAS berücksichtigt für die Beurteilung die ITT Population-Daten. In der Swissmedic Fachinformation werden ebenfalls die Daten der ITT-Population aufgeführt.

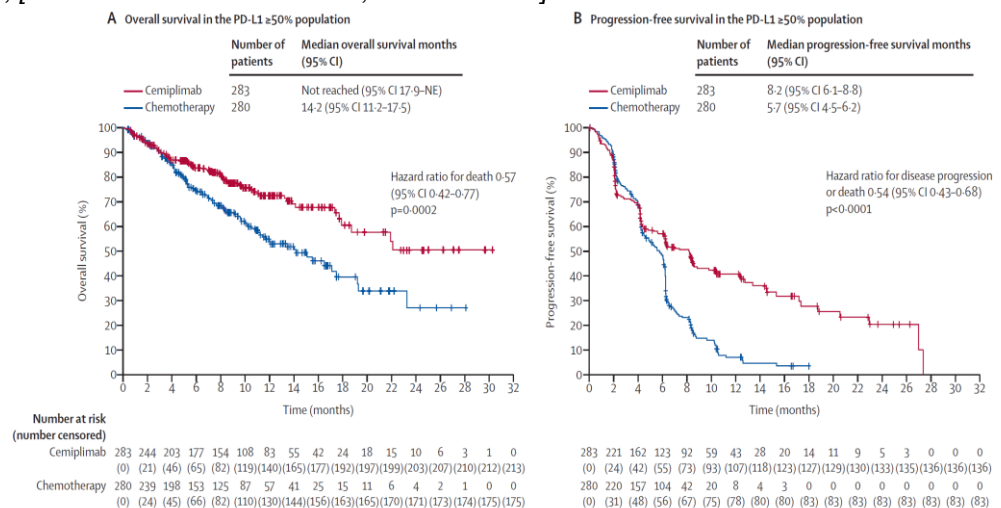
Der Prüfplan sah vor der endgültigen Analyse fünf Zwischenanalysen vor. Die folgenden Daten beziehen sich auf die zweite Zwischenanalyse vom 27. Februar 2020 [The Lancet 397.10274 (2021): 592-604]:

In der mITT-Population betrug die mediane Dauer des Follow-up 10.8 Monate unter Cemiplimab und 10.9 Monate unter Chemotherapie.

Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS und PFS bei zu Cemiplimab randomisierten Patienten im Vergleich mit der Chemotherapie (siehe Abbildung 1):

- In der ITT Population bewirkte Cemiplimab vs. Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des medianen OS um 7.8 Monate (22.1 vs. 14.3 Monate; HR 0.68; 95%KI 0.53-0.87; p=0.0022; Daten aus Appendix der Studie 1). In der mITT Population (explorative Daten) wurde das mediane OS mit Cemiplimab noch nicht erreicht (95%KI: 17.9-nicht bewertbar); mit Chemotherapie betrug das mediane OS 14.2 Monate (95%KI: 11.2–17.5) (HR 0.57; 95%KI 0.42–0.77; p=0.0002).
- In der ITT Population bewirkte Cemiplimab vs. Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um 0.6 Monate (6.2 vs. 5.6 Monate; HR 0.59; 95%KI 0.49-0.72; p<0.0001; Daten aus Appendix der Studie 1). In der mITT Population bewirkte Cemiplimab vs. Chemotherapie eine signifikante Verlängerung des medianen PFS um 2.5 Monate (8.2 vs. 5.7 Monate) (HR 0.54; 95%KI 0.43–0.68; p<0.0001).

Abbildung 1: Studie 1 – Kaplan-Meier Kurven, OS (A) und PFS (B) der mITT-Population, [Ausschnitt aus: Lancet 2021; 397: 592–604]



Sekundäre Endpunkte

Ein Hauptsekundärer-Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR); Anteil der Patienten mit einer best overall response mit bestätigter CR (complete response) oder PR (partial response). In der mITT-Population erreichte Cemiplimab vs. Chemotherapie eine signifikant höhere ORR: 111 (39 %; 95%KI 34-45) von 283 Patienten unter Cemiplimab und 57 (20 %; 16–26) von 280 Patienten unter Chemotherapie.

Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR, duration of response) war 16.7 Monate

(95%KI 12.5–22.8) für Cemiplimab und 6.0 Monate (95%KI 4.3–6.5) für Chemotherapie.

Eine Post-hoc Subgruppenanalyse zeigte für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC unter Cemiplimab eine signifikante Verlängerung des medianen PFS (HR 0.49; 95%KI: 0.27-0.88). Für das OS hingegen konnte keine signifikante Verlängerung festgestellt werden (HR 0.48; 95%KI : 0.20-1.14).

Update Studie 1:
Özgüroğlu, Mustafa, et al. "First-line cemiplimab monotherapy and continued cemiplimab beyond progression plus chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 50% or more (EMPOWER-Lung 1): 35-month follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial." The Lancet Oncology 24.9 (2023): 989-1001.

In der eingereichten Publikation (Update der Studie 1 [EMPOWER-Lung 1]) werden die Daten aus der Langzeitanalyse, mit einem Follow-up von ca. 35 Monaten (Datenschnitt 04. März 2022) zur Wirksamkeit und Sicherheit der ITT und mITT Population (PD-L1 ≥50%) präsentiert.

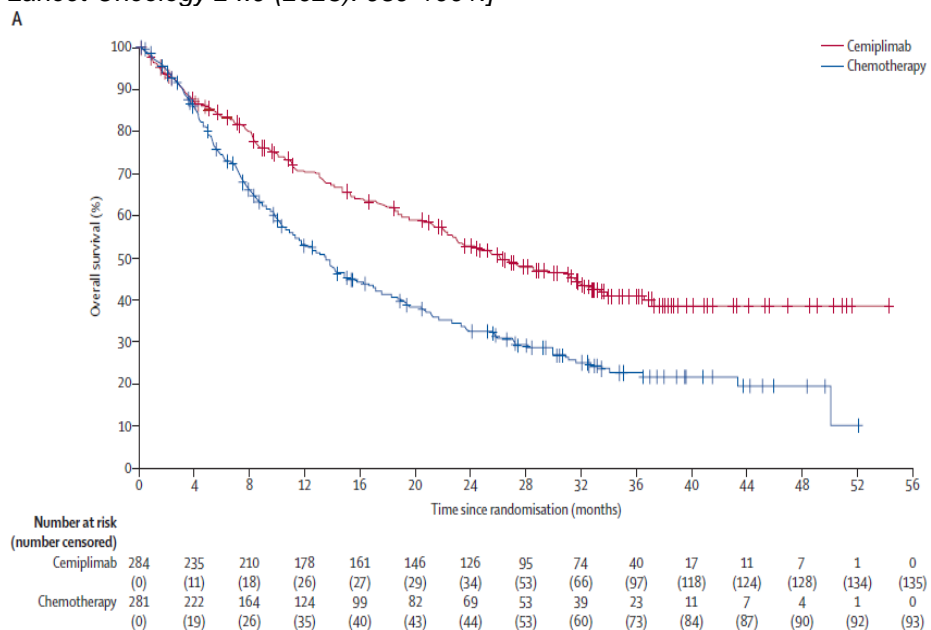
Primäre Endpunkte

Die Studie zeigte eine Verbesserung des OS und PFS bei zu Cemiplimab randomisierten Patienten im Vergleich mit der Chemotherapie:

Gesamtüberleben (OS):

- In der mITT Population betrug das mediane Gesamtüberleben 26.1 Monate (95%KI 22.1-31.8) in der Cemiplimab-Gruppe im Vergleich zu 13.3 Monaten (95%KI 10.5-16.2) in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0.57; 95%KI 0.46-0.71; p<0.0001). Es starben 149 (52%) von 284 Patienten in der Cemiplimab-Gruppe und 188 (67%) von 281 in der Chemotherapie-Gruppe (siehe Abbildung 2).
- In der ITT Population betrug das mediane Gesamtüberleben 23.4 Monate (95%KI 19.4-27.4) in der Cemiplimab-Gruppe gegenüber 13.7 Monaten (95%KI 11.2-16.2) in der Chemotherapie Gruppe (HR 0.63, 95%KI 0.52-0.77; p<0.0001). Es starben 196 (55%) von 357 Patienten in der Cemiplimab-Gruppe und 235 (66%) von 355 der Chemotherapie-Gruppe.

Abbildung 2: Update Studie 1 – OS der mITT-Population (PD-L1 ≥50%) [Ausschnitt aus: The Lancet Oncology 24.9 (2023): 989-1001.]



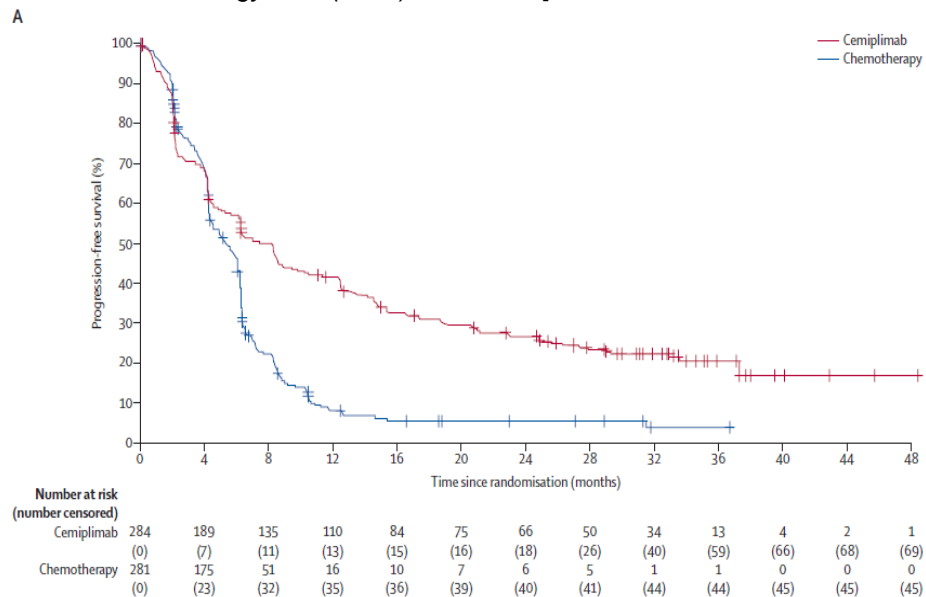
Progressionsfreies Überleben (PFS):

- In der mITT Population traten 214 PFS-Ereignisse in der Cemiplimab-Gruppe (172 Progressionen und 42 Todesfälle) und 236 PFS-Ereignisse in der Chemotherapie-Gruppe auf (180 Progressionen und 56 Todesfälle). Das mediane

PFS in der Cemiplimab-Gruppe betrug 8.1 Monate (95%KI 6.2-8.8) gegenüber 5.3 Monaten (95%KI 4.3-6.1) in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0.51, 95%KI 0.42-0.62; $p < 0.0001$) (siehe Abbildung 3).

- In der ITT-Population traten 273 PFS-Ereignisse in der Cemiplimab-Gruppe (214 Progressionen und 59 Todesfälle) und 301 PFS-Ereignisse in der Chemotherapie-Gruppe auf (233 Progressionen und 68 Todesfälle). Das mediane PFS betrug 6.3 Monate (95%KI 4.6-8.3) in der Cemiplimab-Gruppe gegenüber 5.3 Monate (95%KI 4.3-6.0) in der Chemotherapie-Gruppe (HR 0.56, 0.47-0.67; $p < 0.0001$).

Abbildung 3: Update Studie 1 – PFS der mITT-Population (PD-L1 $\geq 50\%$) [Ausschnitt aus: *The Lancet Oncology* 24.9 (2023): 989-1001.]



Laut Studienautoren deuten informelle Tests zur Bewertung der proportionalen Hazard für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben darauf hin, dass es keine Abweichung von der Proportional-Hazard-Annahme für das Gesamtüberleben gibt und dass es eine Abweichung für das progressionsfreie Überleben geben könnte.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Anwendungssicherheit von Cemiplimab wurde in vier nicht-vergleichenden klinischen Studien bei 816 Patienten untersucht, die eine Cemiplimab-Monotherapie erhielten. Die mediane Dauer der Exposition gegenüber Cemiplimab betrug 30.8 Wochen (Bereich: 2 Tage bis 144 Wochen). Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen (UAW), einschliesslich Grad 5 (0.4%), Grad 4 (0.7%) Grad 3 (5.4%) und Grad 2 (11.8%), traten bei 22.1% der mit Cemiplimab in klinischen Studien behandelten Patienten auf. Immunvermittelte UAW führten bei 4.0% der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab. Die häufigsten immunvermittelten UAW waren Hypothyreose (7.5%), Hyperthyreose (3.3%), Pneumonitis (3.2%), Hepatitis (2.0%), Colitis (2.2%) und immunbedingte UAW der Haut (1.6%). Bei 30.1% der Patienten traten schwerwiegende UAW auf, die bei 5.1% der Patienten zu einem dauerhaften Absetzen von Cemiplimab führten. Schwere kutane UAW einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet [Swissmedic Fachinformation].

Medizinische Leitlinien

Folgende Guidelines erwähnen Cemiplimab zur Erstlinientherapie beim NSCLC:

- NCCN: Non-Small Cell Lung Cancer; Version 4.2024 – 10. April 2024
- ESMO 17. January 2023: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up
- Onkopedia; Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); Stand November 2022 (Konsultiert April 2024)

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es liegen derzeit keine Head-to-Head Daten vor mit anderen Checkpoint-Inhibitoren.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Ergebnisse aus der zweiten Zwischenanalyse vom 27. Februar 2020 der Studie 1 (EMPOWER Lung 1) zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (ITT: OS: HR 0.68; 95%KI 0.53-0.87; $p=0.0022$ und mITT: OS: HR 0.57; 95%KI 0.42–0.77; $p=0.0002$) und des progressionsfreien Überlebens (ITT: PFS: HR 0.59; 95%KI 0.49-0.72; $p<0.0001$ und mITT: PFS: HR 0.54; 95%KI 0.43-0.68; $p<0.0001$) (OS und PFS = koprimäre Endpunkte) mit der Erstlinien-Monotherapie Cemiplimab versus Platin-Doublett Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1-Expression von mindestens 50%. Der median der Gesamtüberlebenszeit war im Cemiplimab-Arm in der mITT Population (explorative Daten) zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die positiven Ergebnisse zu Gunsten von Cemiplimab wurden trotz einer hohen Crossover-Rate von rund 74 % erreicht. Das Crossover wurde in der OS Hauptanalyse nicht berücksichtigt und könnte die Ergebnisse zugunsten der Chemotherapie verzerrt haben [CADTH: June 2022 Volume 2 Issue 6; Cemiplimab (LIBTAYO)]. Patienten ohne Nikotinanamnese (definiert als <100 Zigaretten pro Lebenszeit) wurden von der pivotalen Studie 1 ausgeschlossen. Demzufolge kann die Wirksamkeit und Sicherheit in Patienten mit NSCLC ohne Raucher-Vorgeschichte nicht als belegt erachtet werden. Insgesamt entspricht das Sicherheitsprofil von Cemiplimab in der Studie 1 den Erwartungen an einen Anti-PD-1-Checkpoint-Inhibitor in einer Patientenpopulation mit fortgeschrittenem NSCLC. Die Ergebnisse im Cemiplimab-Arm der Studie 1 lassen keine grösseren Sicherheitsbedenken erkennen.

Die eingereichten Ergebnisse aus dem Update der Studie 1 (EMPOWER Lung 1; The Lancet Oncology 24.9 (2023): 989-1001) zeigen nach einer Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten (Datenschnitt 04. März 2022) weiterhin einen bedeutenden Überlebensvorteil für die Cemiplimab-Monotherapie im Vergleich zur platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit PD-L1-Expression von mindestens 50% (mITT Population). Dieser Befund spiegelte sich in der Verdoppelung der medianen Gesamtüberlebenszeit (26.1 Monate unter Cemiplimab vs. 13.3 Monate unter Chemotherapie; HR 0.57; 95%KI 0.46-0.71; $p<0.0001$). Ähnliche Effekte wurden in der gesamten ITT-Population beobachtet. Dieser Nutzen wurde trotz einer hohen Crossover-Rate beobachtet.

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Krankheitsbild

Das kutane Plattenepithelkarzinom (auch Spinaliom oder Stachelzellkarzinom genannt) ist nach dem Basalzellkarzinom der zweithäufigste maligne Tumor der Haut und der Schleimhäute. Das kutane Plattenepithelkarzinom entsteht meist aus einer aktinischen Keratose und tritt bevorzugt an Hautstellen auf, die häufig einer UV-Strahlung ausgesetzt waren. Es handelt sich beim kutanen Plattenepithelkarzinom um eine maligne Neoplasie der Keratinozyten der Epidermis.

Risikofaktoren sind ein heller Hauttyp, Vorschädigungen der Haut, Immunsuppressionen oder HPV-Infektionen. Das durchschnittliche Diagnosealter der häufiger bei Männern auftretenden Erkrankung liegt bei 70 Jahren, jedoch sind zunehmend auch jüngere Menschen betroffen. Die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms liegt in Europa bei etwa 25 Erkrankungen pro 100'000 Einwohner. Die Metastasierungsrate hängt von der Tumorgrösse und vom Ausgangsgewebe ab und ist bei kleinen Hauttumoren mit weniger als 3-5% relativ gering, Karzinome der Schleimhäute metastasieren hingegen häufiger.

Standard of Care

Die Therapie der Wahl ist in jedem Fall eine chirurgische Entfernung des Tumors (oder Strahlentherapie für ältere Patienten oder Patienten, für welche eine chirurgische Entfernung nicht möglich ist). Lokal fortgeschrittene oder metastasierte Plattenepithelkarzinome gelten als schwer behandelbar. Patienten mit Fernmetastasen überleben meist weniger als 2 Jahre. Bislang griff man in diesen Fällen auf Strahlentherapien, Chemotherapien mit Cisplatin und 5-Fluorouracil, Cetuximab oder auf Interferon alfa zurück, wobei diese Therapien mit begrenzter Wirksamkeit und Ansprehdauer verbunden sind.

Es gibt keine weiteren zugelassenen systemischen Therapien für fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinome (CSCC) und es gibt keine Standardtherapien.

Studienlage

Die dem Dossier zugrunde liegende Zulassungsstudie «Study 1540» (REGN2810, NCT02760498) beinhaltet mittlerweile 5 Kohorten, wobei Gruppen 1-3 für die Zulassung massgebend waren:

- Gruppe 1:** Patienten mit metastasiertem CSCC¹ (Fernmetastasen oder nodale Metastasen), Patienten erhalten Cemiplimab i.v. alle 2 Wochen für bis zu 96 Wochen
- Gruppe 2:** Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem CSCC, Patienten erhalten Cemiplimab i.v. alle 2 Wochen für bis zu 96 Wochen
- Gruppe 3:** Patienten mit metastasiertem CSCC (Fernmetastasen oder nodale Metastasen), Patienten erhalten Cemiplimab i.v. alle 3 Wochen für bis zu 54 Wochen
- Gruppe 4: Patienten mit fortgeschrittenem CSCC (metastasierend (nodal oder distal) oder nicht resezierbar lokal fortgeschritten), Patienten erhalten Cemiplimab i.v. alle 4 Wochen
- Gruppe 6: Patienten mit fortgeschrittenem CSCC (metastasierend (nodal oder distal) oder nicht resezierbar lokal fortgeschritten), Patienten erhalten Cemiplimab i.v. alle 3 Wochen für bis zu 108 Wochen

Es liegen neue Langzeitdaten aus neuen Datenschnitten der Studie 1540 für Gruppen 1-3 (Datenschnitte 11. Oktober 2019, 11. Oktober 2020 und 25. März 2022) und Gruppe 6 (Datenschnitt 19. April 2021 und 21. Oktober 2021) vor.

Publikationen:

- Rischin D et al, Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing, in: Immunother Cancer, 2020 Jun; 8(1)
- Midgen MR et al, Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results from an open-label, phase 2, single-arm trial, in: Lancet Oncol 2020 Feb; 21(2): 294-305
- Midgen MR et al, PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma, in: N Engl J Med 2018 Jul 26; 379(4): 341-351
- Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. J Immunother Cancer. 2021;9(8)

Studie 1 (Study 1540): REGN2810

Eine offene, multizentrische Studie, an der 193 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (Gruppen 1 bis 3) teilnahmen: 59 Patienten mit metastasiertem cSCC, die mit Cemiplimab 3 mg/kg Q2W behandelt wurden (Gruppe 1), 78 Patienten mit lokal fortgeschrittenem cSCC, die mit Cemiplimab 3 mg/kg Q2W behandelt wurden (Gruppe 2), 56 Patienten mit metastasiertem cSCC, die mit Cemiplimab 350 mg Q3W behandelt wurden (Gruppe 3). In einer zusätzlichen Kohorte von 82 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (metastasiertem cSCC und lokal fortgeschrittenem cSCC), die 350 mg Q3W erhalten hatten, betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 6,6 Monate (Gruppe 6).

- Gruppe 1 (mCSCC): Cemiplimab **3mg/kg KG alle 2 Wochen** über 96 Wochen, Einschluss von 59 Patienten (nodal und/oder metastasiert), Resultate für 59 Patienten verfügbar
- Gruppe 2: (laCSCC): Cemiplimab **3mg/kg KG alle 2 Wochen** über 96 Wochen, Einschluss von 78 Patienten (locally advanced), Resultate für 64 Patienten verfügbar
- Gruppe 3: (mCSCC): Cemiplimab **fix 350mg alle 3 Wochen**, Einschluss von 56 Patienten (nodal und/oder metastasiert), Resultate für 44 Patienten verfügbar

Gruppe 3 wurde erst für die Rekrutierung eröffnet, nachdem die Rekrutierung für Gruppe 1 beendet war.

¹ CSCC: cutaneous squamous cell carcinoma

Patienten, die eins der folgenden Kriterien erfüllten, waren von der Teilnahme der Studie ausgeschlossen: Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie mit Immunsuppressiva erforderte, innerhalb der vergangenen 5 Jahre; solide Organtransplantation in der Vorgeschichte; frühere Behandlung mit Anti-PD-1/-PD-L1 oder anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren; HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; chronische lymphatische Leukämie (CLL); ECOG-Performance-Status ≥ 2 oder Nierenfunktion $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$.

In der Wirksamkeitsanalyse werden die Ergebnisse von 193 Patienten mit fortgeschrittenem cSCC in den Gruppen 1 bis 3 der Studie 1540 dargestellt. Von diesen 193 Patienten der Studie R2810-ONC-1540 hatten 115 ein metastasiertes cSCC und 78 ein lokal fortgeschrittenes cSCC. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren (Spanne: 38 bis 96 Jahre): 78 (40,4 %) Patienten waren mindestens 75 Jahre alt, 66 (34,2 %) waren zwischen 65 und 75 Jahre alt und 49 Patienten (25,4 %) waren jünger als 65 Jahre. Insgesamt waren 161 (83,4 %) der Patienten männlich und 187 (96,9 %) kaukasischer Abstammung. Der ECOG-Performance-Status betrug 0 (44,6 %) und 1 (55,4 %). 65 Patienten (33,7 %) hatten bereits mindestens eine systemische Krebstherapie erhalten, 157 Patienten (81,3 %) waren aufgrund des Krebsleidens bereits operiert worden und 131 Patienten (67,9 %) hatten sich bereits einer Strahlentherapie unterzogen. Von den Patienten mit metastasiertem cSCC wiesen 88 Patienten (76,5 %) Fernmetastasen auf, während 26 Patienten (22,6 %) lediglich Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Patienten mit CSCC erhielten entweder

- 3mg/kg Cemiplimab intravenös (Kurzinfusion über 30 Minuten) alle 2 Wochen (Gruppe 1 oder Gruppe 2)
- oder
- 350mg Cemiplimab intravenös (Kurzinfusion über 30 Minuten) alle 3 Wochen (Gruppe 3).

Behandlungsdauer:

Patienten in Gruppe 3 (metastasiert) erhielten 350mg Cemiplimab i.v. alle 3 Wochen bis Woche 54; Patienten in Gruppe 1 (metastasiert) und Gruppe 22 erhielten 3mg/kg KG Cemiplimab i.v. alle 2 Wochen bis Woche 96.

Dosisreduktionen von Cemiplimab waren nur in ungewöhnlichen Situationen erlaubt und nur nach Diskussion und Einvernehmen zwischen Investigator und Sponsor.

Nach Ermessen des Prüfarztes konnten die Patienten die Therapie auch über eine Progression hinaus fortführen. Zeigten Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung ein ausreichendes Ansprechen auf die Behandlung, konnte eine kurative Operation erwogen werden. Die Beurteilung des Tumorsprechens erfolgte alle 8 oder 9 Wochen.

Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Cut-off-Datum 27. Oktober 2017 [Gruppe 1], 10. Oktober 2018 [Gruppe 2], 20. September 2018 [Gruppe 3]) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für die Gruppen 1, 2 und 3 7,9 Monate, 9,3 Monate bzw. 8,1 Monate. Zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse (Übertragung der endgültigen Daten am 1. März 2022) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für die Gruppen 1, 2 und 3 18,5 Monate, 15,5 Monate bzw. 17,3 Monate.

Der primäre Endpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR), definiert als komplettes Ansprechen (CR) und partielles Ansprechen (PR), beurteilt durch unabhängige zentrale Gutachter (*Independent Central Review*, ICR). Bei Patienten mit metastasiertem cSCC ohne äusserlich sichtbare Zielläsionen wurde die ORR anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1) bestimmt. Bei Patienten mit äusserlich sichtbaren Zielläsionen (lokal fortgeschrittenes cSCC und metastasiertes cSCC) wurde die ORR anhand eines kombinierten Endpunkts bestimmt, der sich aus der Beurteilung des unabhängigen Gutachterausschusses ICR, radiologischen Daten (RECIST 1.1) und digitaler Bildgebung (WHO-Kriterien) zusammensetzte.

Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (*duration of response*, DOR) laut ICR und laut Einschätzung des Prüfarztes, die ORR laut Einschätzung des Prüfarztes, das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) laut ICR und Prüfarzt, das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) und die Rate vollständigen Ansprechens (*complete response rate*, CRR) laut ICR. Die primäre Wirksamkeitsanalyse für jede Gruppe wurde durchgeführt, wenn alle Patienten die Möglichkeit einer mindestens sechsmonatigen Nachbeobachtung hatten.

Die Wirksamkeitsergebnisse in Studie R2810-ONC-1540 – metastasiertes cSCC nach Dosierung, lokal fortgeschrittenes cSCC und cSCC gesamt (basierend auf der endgültigen Analyse der Studie R2810-ONC-1540 Gruppen 1 bis 3) sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Wirksamkeitskriterien	Metastasiertes cSCC Cemiplimab: 3 mg/kg alle 2 Wochen (Gruppe 1) (N = 59)	Lokal fortgeschrittenes cSCC Cemiplimab: 3 mg/kg alle 2 Wochen (Gruppe 2) (N = 78)	Metastasiertes cSCC Cemiplimab: 350 mg alle 3 Wochen (Gruppe 3) (N = 56)	cSCC gesamt (Gruppen 1 bis 3) (N = 193)
	ICR	ICR	ICR	ICR
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR)				
ORR	50,8 %	44,9 %	46,4 %	47,2 %
95%-KI für ORR	(37,5; 64,1)	(33,6; 56,6)	(33,0; 60,3)	(39,9; 54,4)
Komplettes Ansprechen (CR) ^b	20,3 %	12,8 %	19,6 %	17,1 %
Partielles Ansprechen (PR)	30,5 %	32,1 %	26,8 %	30,1 %
Stabile Erkrankung (SD)	15,3 %	34,6 %	14,3 %	22,8 %
Fortschreitende Erkrankung (PD)	16,9 %	12,8 %	25,0 %	17,6 %
Ansprechdauer (DOR)				
Median ^c (Monate) (95%-KI)	NR (20,7; NE)	41,9 (20,5; 54,6)	41,3 (40,8; 46,3)	41,3 (31,0; NE)
Spanne (Monate)	2,8–38,9+	1,9–54,6	4,2–46,3	1,9–54,6
Patienten mit DOR ≥6 Monate	93,3 %	88,6 %	96,2 %	92,3 %
Patienten mit DOR ≥12 Monate	76,7 %	68,6 %	88,5 %	76,9 %
Zeit bis zum Ansprechen				
Median (Monate) Spanne (min:max)	1,9 (1,7; 21,8)	2,1 (1,8; 8,8)	2,1 (2,0; 22,8)	2,1 (1,7; 22,8)
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c				
6 Monate (95 %-KI)	66,4 % (52,5; 77,1)	72,4 % (60,1; 81,5)	60,7 % (46,7; 72,1)	67,0 % (59,7; 73,4)
12 Monate (95 %-KI)	53,8 % (40,0; 65,8)	60,8 % (47,8; 71,5)	53,4 % (39,5; 65,4)	56,4 % (48,7; 63,3)
Gesamtüberleben (OS)^{a, c}				
12 Monate (95 %-KI)	81,3 % (68,7; 89,2)	91,8 % (82,6; 96,2)	72,5 % (58,6; 82,5)	82,8 % (76,6; 87,6)

Übertragung der endgültigen Daten am 1. März 2022 für Patienten der Gruppen 1, 2 und 3.

KI: Konfidenzintervall; ICR: unabhängige zentrale Gutachter (*Independent Central Review*); NR: nicht erreicht; NE: nicht auswertbar;

^a Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gruppen 1, 2, 3 und cSCC gesamt betrug 18,5, 15,5, 17,3 bzw. 15,7 Monate.

^b Beinhaltet nur Patienten mit vollständiger Abheilung vorheriger kutaner Beteiligung. In der Studie R2810-ONC-1540 musste ein komplettes Ansprechen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem cSCC durch eine Biopsie bestätigt werden.

^c Basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen

^d Gesamtüberleben erfordert keine zentrale Prüfung

In der zusätzlichen Kohorte (Gruppe 6) von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (IacSCC und mcSCC), die 350 mg Cemiplimab Q3W erhielten, stimmten die Ergebnisse zur Wirksamkeit mit denen der Gruppen 1 bis 3 für eine ähnliche Nachbeobachtungszeit überein.

Die finale Analyse der Studie 1540 wurde mit den Daten aus dem Datenschnitt vom 25. Oktober 2022 durchgeführt. In der Studie 1540 erhöhte sich die ORR auf 47,2% (95% KI: 39,9–54,4%) von 44,0% (95% KI: 36,9%–51,3%, 11. Oktober 2018) in Gruppen 1-3. Bei Patienten, welche auf die Behandlung ansprachen, erhöhte sich der Anteil von CR von 11,7% auf 17,1% im gleichen Zeitraum. Die Zeit bis zum Ansprechen blieb konsistent kurz bei 2 Monaten (95% KI: 1,9-3,7 Monate) und die dauerhafte Krankheitskontrollrate (durable DCR) blieb stabil bei 60,6% (95% KI: 53,3%–67,6%). Das mediane PFS wurde beim Datenschnitt vom 25. März 2022 erreicht und betrug 22,1 Monate in Gruppen 1-3 insgesamt. Das mediane OS wurde nicht erreicht. Die nach Kaplan-Meier geschätzte Wahrscheinlichkeit von OS bei 24 Monaten betrug 73,1% (95% KI: 66,0–78,9). Es gab keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu früheren Datenschnitten bei fortgeschrittenem cSCC.

Studie 2 – Studie R2810-ONC-1423

Die Studie R2810-ONC-1423 war eine offene, multizentrische Studie, in deren Rahmen 398 Patienten mit unterschiedlichen fortgeschrittenen soliden Tumoren, davon 16 mit metastasiertem cSCC und 10 mit lokal fortgeschrittenem cSCC, mit Cemiplimab in Monotherapie behandelt wurden. Ein Patient der Gruppe mit metastasiertem cSCC erhielt eine Dosis von 1 mg/kg. Die anderen Patienten erhielten alle zwei Wochen 3 mg/kg (Q2W).

Von den 26 Patienten mit cSCC in der Studie 1423 litten 16 unter metastasiertem cSCC und 10 unter lokal fortgeschrittenem cSCC. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren (Spanne: 52 bis 88 Jahre). 81 % der Patienten waren männlich; 92 % der Patienten waren kaukasischer Abstammung; der ECOG-Performance-Status betrug 0 (38 %) und 1 (62 %); 58 % der Patienten hatten bereits mindestens eine systemische Krebstherapie erhalten; 92 % waren aufgrund des Krebsleidens bereits operiert worden und 81 % hatten sich bereits einer Strahlentherapie unterzogen.

Zum Zeitpunkt der endgültigen Analyse (Übertragung der endgültigen Daten am 30. April 2019) betrug die bestätigte ORR 50 % (95%-KI: 30; 70) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,3 Monaten; beim Ansprechen handelte es sich jeweils um eine PR. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,9 Monate (Spanne: 1,7 bis 7,3 Monate) und 85 % der ansprechenden Patienten hatten eine bestätigte Ansprechdauer ≥ 6 Monate.

RWE Daten

Baggi A, Quagliano P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. Eur J Cancer. 2021;157:250-8.

Eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Es wurden 131 Patienten (medianes Alter 79 Jahre) mit mCSCC und laCSCC, die zwischen Mai 2019 und Februar 2020 in 17 italienischen Zentren mit Cemiplimab behandelt wurden, untersucht. Die ORR (objective response rate) betrug 58% und die DCR (disease control rate) 71,7%. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AE) jeglichen Grades wurden bei 42,7% der Patienten festgestellt, darunter bei 9,2% AEs Grad ≥ 3 und 2 Todesfälle. Der Einsatz einer vorherigen systemischen Antibiotika-, Radio-, oder Chemotherapie wurde mit einer schlechteren Prognose assoziiert.

Hober C, Fredeau L, Pham-Ledard A, Boubaya M, Herms F, Celerier P, et al. Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group. Cancers (Basel). 2021;13(14).

Eine retrospektive Studie mit 245 Patienten mit mCSCC und laCSCC aus 58 Zentren. Von den 240 Patienten, die Cemiplimab bekommen haben, wurde die beste Gesamtansprechrate (best overall response rate [BOR]), die DOR, das PFS, das OS und die Sicherheit untersucht.

Resultate:

- BOR betrug 50,4% (21% CR und 29% PR)
- Bei einem medianen Follow-up von 12,6 Monaten betrug das mediane PFS 7,9 Monate, das mediane OS und DOR wurden nicht erreicht.
- Das Ein-Jahres-OS betrug 73% gegenüber 36%, für Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) < 2 bzw. ≥ 2 .
- Schwere AEs traten bei 9% der Patienten auf, darunter ein Todesfall aufgrund einer toxischen epidermalen Nekrolyse.

Challapalli A, Watkins S, Cogill G, Stewart G, Ellis S, Sykes A, et al. Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: the UK experience from the Named Patient Scheme. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(7):e590-e2.

Eine retrospektive Analyse von 38 Patienten mit mCSCC und laCSCC, die in 17 britischen Zentren zwischen November 2018 und Juli 2019 mit Cemiplimab behandelt wurden.

Resultate:

- Drei Monate nach dem Behandlungsstart betrug die ORR 39,5% (3 Patienten hatten CR und 12 Patienten hatten PR), die DCR betrug 60,5%, die medianes DOR war nicht erreicht.
- Das mediane PFS und OS betragen 9,13 Monate bzw. 15,7 Monate.

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 57,9% der Patienten gemeldet (Müdigkeit, Juckreiz und Hautausschlag waren die häufigsten). Bei 3 Patienten (7,9%) traten Grad 3-4 UAWs, und 2 (5,3%) haben die Therapie abgebrochen. Es wurden keine behandlungsbedingten Todesfälle gemeldet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Sehr häufig kommt es zu Diarrhoe, Hautausschlägen, Pruritus und Fatigue.

Häufig wurde über infusionsbedingte Reaktionen, Hypo- und Hyperthyreosen, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, Arthralgien, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Arthritis und erhöhte Leberenzym-Werte berichtet. Gelegentlich muss mit Sjögren-Syndromen, immuntrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis, Diabetes mellitus Typ 1, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypophysitis, Thyreoiditis, paraneoplastischer Enzephalomyelitis, chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyradikulo-neuropathie, Enzephalitis, Meningitis, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündungen des Zentralnervensystems, peripheren Neuropathien, Myasthenia gravis, Keratitis, Myokarditis, Perikarditis und Muskelschwäche gerechnet werden.

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie: Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut (Stand 2022)

Als prognostische Faktoren für die Metastasierung bzw. des krankheitsspezifischen Überlebens beim Plattenepithelkarzinom gelten histopathologische Faktoren (vertikal zu bestimmende Tumordinfiltrationstiefe (vertikale Tumordicke > 6mm), Desmoplasie, Differenzierungsgrad, perineurales Wachstum) und klinische Faktoren (Lokalisation (Unterlippe, Ohr), horizontaler Tumordurchmesser ≥ 2cm, Komorbiditäten wie Immunsuppression).

Therapieempfehlung:

- Bei Patienten mit laCSCC oder mCSCC soll in der Erstlinie eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen PD-1-Inhibitor angeboten werden.
- Bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie soll eine EGFR-gerichtete Therapie oder Chemotherapie angeboten werden (z.B. Cetuximab + Platinderivat).

NCCN „Squamous cell skin cancer“, Version 1.2024

- In erster Therapielinie soll Cemiplimab oder Pemprolizumab (neu zugelassen von US FDA) eingesetzt werden. Die Behandlung von Patienten im Rahmen klinischer Studien kann erwogen werden.
- Nur falls die Behandlung mit Immuntherapie oder die Behandlung im Rahmen klinischer Studien nicht in Betracht kommen, soll Carboplatin + Paclitaxel ± Cetuximab oder EGFR-Inhibitoren (z.B. Cetuximab) eingesetzt werden.
- In bestimmten Fällen soll Cemiplimab neoadjuvant verwendet werden und wenn kontraindiziert oder beim Progress bei der Immuntherapie, sollen Capecitabin, Cisplatin oder Cisplatin + 5-FU zum Einsatz kommen.

Laut internationalen Leitlinien, hat Cemiplimab eine zentrale Stellung in der Therapielandschaft für die Behandlung von mCSCC oder laCSCC eingenommen. Andere Therapiealternativen, wie Chemotherapien und EGFR-Inhibitoren bieten keine vergleichbaren Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile und werden erst in weiteren Therapielinien empfohlen. Cemiplimab ist zum aktuellen Zeitpunkt immer noch der einzige Wirkstoff seiner Klasse mit Zulassung in diesem Anwendungsgebiet in der Schweiz.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Es gibt keine Head-to-Head-Daten zu anderen in dieser Indikation eingesetzten Arzneimitteln.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit in der Indikation CSCC

Die zulassungsrelevante Studie war offen und nicht randomisiert und es gab weder eine Gruppe mit aktiver Vergleichssubstanz noch mit Placebo. Die ORR von 47.2% und das mediane PFS von 22.1 Monaten für fortgeschrittene CSCC stellt ein klinischer Benefit dar. Laut internationalen Leitlinien, hat

Cemiplimab eine zentrale Stellung in der Therapielandschaft für die Behandlung von mCSCC oder laCSCC eingenommen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die Behandlung darf ausschliesslich durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die auf die Behandlung von Krebserkrankungen spezialisiert sind. Die PD-L1-Expression muss durch einen validierten Test bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC bestätigt werden. Die empfohlene Dosis Cemiplimab beträgt 350 mg (alle 3 Wochen) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität für maximal 2 Jahre fortgesetzt werden. Eine Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen wird nicht empfohlen. Je nach Anwendungssicherheit und Verträglichkeit bei dem jeweiligen Patienten kann ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA; 20 May 2021; Assessment report; LIBTAYO

«3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

According to the CHMP Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95 Rev.5), convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. At its second interim analysis, Study 1624 met its primary OS endpoint, showing superiority of cemiplimab vs. chemotherapy in the treatment of patients with advanced NSCLC, no targetable genetic aberrations and PD-L1 expression \geq 50%. The PFS data from Study 1624 could be considered to favour cemiplimab over chemotherapy upon a modest advantage. Regarding safety, cemiplimab exhibited an acceptable toxicity profile, as expected from an anti-PD-1 checkpoint inhibitor. The incidence and severity of imAEs [Immune-mediated adverse event] was within reasonable ranges, with comparable results between the cemiplimab arm from both Study 1624 and the cemiplimab monotherapy pool.

3.7.2. Balance of benefits and risks

In terms of OS and IRC-PFS, cemiplimab showed an efficacy advantage as compared to chemotherapy in the treatment of patients with locally advanced and metastatic NSCLC with high-expression of PD-L1 and not targetable genetic aberrations. This benefit is consistent across most sensitivity analyses and most of the analysed subgroups. The toxicity profile of cemiplimab is acceptable and compares favourably to chemotherapy. [...]»

Beurteilung durch ausländische Institute

NICE Cemiplimab for untreated PD-L1-positive advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (terminated appraisal); Technology appraisal guidance; Published: 1 December 2022

“NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of cemiplimab for untreated PD-L1-positive advanced or metastatic non-small-cell lung cancer in adults. Sanofi has confirmed that it does not intend to make a submission for the appraisal. This is because the technology will not be launched in the UK for treating this indication.”

G-BA: Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: nichtkleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie); Beschlussdatum: 20.01.2022

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 in 2 50 % der Tumorzellen exprimiert und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen; Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Pembrolizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. [.. .]»

HAS: Commission de la Transparence ; Avis 6. Octobre 2021

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Le cémiplimab est indiqué en monothérapie pour le traitement de 1^{ère} ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du cémiplimab en monothérapie par rapport à la chimiothérapie en termes de survie globale (HR = 0,68 [IC95% : 0,52-0,87], avec une estimation ponctuelle du gain absolu médian de 7,8 mois, jugé cliniquement pertinent) dans une étude de phase III randomisée en ouvert ; et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données comparatives robustes au pembrolizumab, le standard actuel de prise en charge ; - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie liée à la santé ; la Commission de la Transparence considère que LIBTAYO (cémiplimab), en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique incluant le pembrolizumab , dans le traitement de 1 ^{ère} ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> qui ont un CBNPC localement avancé et qui ne sont pas candidats à une radiochimiothérapie, ou un CBNPC métastatique.
ISP	LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	LIBTAYO (cémiplimab) en monothérapie est une option de traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules localement avancé non-candidat à une radiochimiothérapie ou métastatique, dont les cellules tumorales expriment PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène <i>EGFR</i> , <i>ALK</i> ou <i>ROS1</i> . Toutefois, la Commission regrette l'absence de données concluantes permettant de positionner LIBTAYO (cémiplimab) vis-à-vis du standard de traitement actuel à savoir le pembrolizumab en monothérapie uniquement si PD-L1 ≥ 50% . En conséquence, en l'état actuel des données, la place du cémiplimab en monothérapie vis-à-vis de la monothérapie par pembrolizumab n'est pas connue.
Population cible	La population cible est estimée à environ 7 800 patients par an .

CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (LIBTAYO); June 2022 Volume 2 Issue 6

CADTH recommends that LIBTAYO should be reimbursed by public drug plans for the first-line treatment of adult patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) expressing programmed death ligand 1 (PD-L1) with a Tumour Proportion Score (TPS) of 50% or greater, as determined by a validated test, with no epidermal growth factor receptor (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation, or c-Ros oncogene 1 (ROS-1) aberrations, who have locally advanced NSCLC and who are not candidates for surgical resection or definitive chemoradiation, or metastatic NSCLC if certain conditions are met.

Medizinischer Bedarf

Das NSCLC gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Trotz bestehender Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Prognose für die Patienten, insbesondere im fortgeschrittenen Tumorstadium, schlecht und die Sterblichkeit ist hoch.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Mit Cemiplimab steht nebst Pembrolizumab ein weiterer Immuncheckpoint-Inhibitor für die Erstlinien-

therapie des metastasierten (Stadium IV) NSCLC mit hoher PD-L1 Expression ($\geq 50\%$) als Monotherapie zur Verfügung. Cemiplimab ist zudem indiziert bei Patienten/-Innen im Stadium III (B, C) mit hoher PD-L1 Expression ($\geq 50\%$), die nicht mit einer definitiven Radiochemotherapie (multimodalen Therapie) behandelt werden können. Daten zum direkten Vergleich mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren liegen nicht vor.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit als erfüllt.

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosis Cemiplimab beträgt 350 mg (alle 3 Wochen) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität für maximal 2 Jahre fortgesetzt werden. Eine Dosisreduktion aufgrund unerwünschter Wirkungen/Interaktionen wird nicht empfohlen. Je nach Anwendungssicherheit und Verträglichkeit bei dem jeweiligen Patienten kann ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich sein.

Für die fixe Dosierung von 350mg alle 3 Wochen ist das Vial zu 350mg zweckmässig.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Aus dem Assessment Report der EMA:

“These uncertainties cannot be answered by the current single arm trial 1540 alone and hence further confirmatory data is needed on the efficacy and safety of cemiplimab for the treatment of patients with metastatic or locally advanced CSCC who are not candidates for curative surgery or curative radiation. Therefore, the CHMP has requested that the applicant conducts a prospective single-arm study in the same population with a defined sample size to confirm the clinical efficacy and safety of cemiplimab in the intended indication and posology of 350 mg Q3W. The study should incorporate an investigative plan to provide biomarker data to confirm the predictive value of PD-L1. Furthermore, it is recommended that the study characterises other possible biomarkers which may predict efficacy responses in patients treated with cemiplimab. [...] Since there is no long term efficacy data, it is still unknown whether responses to cemiplimab are durable and that may lead to a prolongation of duration of response and/or an effect on PFS and ultimately an improved OS in the long term. The final clinical study report for Study 1540 (Groups 1-3) should be submitted in order to provide comprehensive data on DoR, PFS and OS.”

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA 2020

Zusatznutzens des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmässigen Vergleichstherapie:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**
- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: **Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.**

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- b) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, für die eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommt; deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen

NCPE 23. Oktober 2023

Nach der Bewertung der Einreichung des Antragstellers empfiehlt die NKS Cemiplimab nicht für eine Kostenerstattung in Betracht zu ziehen, es sei denn, die Kosteneffizienz wird im Vergleich zu bestehenden Behandlungen verbessert.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Cemiplimab bei den Kosteneffizienzschwellen von 20.000 €/qualitätsbereinigtes Lebensjahr (Quality Adjusted Life Year, QALY) bzw. 45.000 €/QALY liegt, beträgt sowohl in der NCPE-bereinigten Basisfallanalyse Analyse, als auch in der Antragsteller-Basisfallanalyse 0%. [...] Ein weiterer Rabatt von 66,39%, zusätzlich zum Rahmenvertragsrabatt von 8,5%, ist erforderlich, um das inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) unter 45.000€/QALY zu senken.

HAS 30. August 2023

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le sous-groupe de patients atteints d'un carci-nome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECM ou CECLa), qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie (en situation d'échec ou de contre-indication à la chimiothérapie).

NICE 29. Juni 2022

c) 1 Recommendations

1.1 Cemiplimab is recommended as an option for treating metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma in adults when curative surgery or curative radiotherapy is not suitable, only if:

- it is stopped at 24 months, or earlier if their disease progresses, and*
- the company provides cemiplimab according to the commercial arrangement. [...]*

SMC

Cemiplimab (LIBTAYO®) is accepted for use within NHSScotland on an interim basis subject to ongoing evaluation and future reassessment.

Indication under review: As monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.

In a phase II study of cemiplimab in patients with metastatic or locally advanced CSCC the objective response rate was 44%. The base-case economic analysis submitted by the company assumed that patients were treated for a maximum of two years.

This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/list price that is equivalent or lower.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf für eine effektive Behandlungsoption in vorliegender Indikation, zumal es keine Standardbehandlung gibt.

Beurteilung der Zweckmäßigkeit in der Indikation CSCC

LIBTAYO hat einen Platz in den internationalen Leitlinien zur Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms (CSCC) eingenommen. Es besteht ein hoher medizinischer Bedarf, insbesondere da es

keine weiteren zugelassenen systemischen Therapien für das CSCC und somit keine Standardtherapien gibt. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Unter Berücksichtigung der von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Zahlen ist das BAG der Auffassung, dass das NSCLC die Hauptindikation und das Kutane Plattenepithelkarzinom die Nebenindikation darstellt.
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation des NSCLC Monotherapie für LIBTAYO, 1 Durchstechflasche, 350 mg/7 ml von **Fr. 2'290.82**. Die detaillierte Berechnung des TQV ist im Anhang 1 zu dieser Publikation aufgeführt. Pembrolizumab und Atezolizumab werden für den vorliegenden TQV nicht berücksichtigt. Aufgrund fehlender direkter Vergleichsdaten von Cemiplimab zu den bereits vorhandenen Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (first in class) und Atezolizumab liegt aus Sicht des BAG kein bedeutender therapeutischer Fortschritt für Cemiplimab vor. Cemiplimab wird somit mit Chemotherapien verglichen.
- mit einem Innovationszuschlag (IZ) von 20 Prozent in der Indikation NSCLC auf platinbasierte Dubletten-Chemotherapien, die in der Studie 1 versus Cemiplimab untersucht wurden. Auf die Kombinationstherapie mit Bevacizumab wird kein IZ berücksichtigt.
- mit folgendem TQV in der Nebenindikation Kutanes Plattenepithelkarzinom:

	Dosierung	Dosis [mg] pro Zyklus	Jahresdosis [mg]	mg/Amp	FAP Preis [Fr.]	JTK für 17.38 Zyklen
Cetuximab*	400mg/m ² initial	716	23602.4925			64084.8
				100	270.4	
	dann 250mg/m ² wöchentlich	447.5		500	1352.00	
Cisplatin	100mg/m ² , Tag 1, Zyklus 21d	179	3102.07			3509.253733
				100	100.96	
5-FU	1000mg/m ² Tage 1-4, Zyklus 21 d	7160	116922.8			670.75
				5000	26.83	
*Preise per 1.11.2014					TQV-Niveau	68264.80373
					TQV-Preis LIBTAYO	3927.779271

Berechnungsgrundlagen:

- KOF = 1.79m²
- Von Erbitux (Cetuximab) werden die Preise vor Patentablauf im TQV berücksichtigt. Von Cisplatin und 5-FU wird der aktuelle Durchschnittspreis pro Ampulle berücksichtigt.
- Für die Berechnung der JTK werden die Ampullengrößen so berücksichtigt, dass die Therapie am kosteneffizientesten ist.
- Cetuximab und 5-FU sind über den Zyklus hinaus haltbar, sofern sie unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden und weiterverwendet werden.
- Bei Cisplatin ist in der Fachinformation keine Information zur Haltbarkeit nach Anbruch der Ampulle bei Herstellung unter aseptischen Bedingungen zu finden. Die Berechnungen im TQV erfolgen somit in ganzen Ampullen pro Zyklus.

Für LIBTAYO 350mg/7ml resultiert in der Nebenindikation ein TQV-Niveau von Fr. 3927.78.

Das BAG erachtet max. den FAP der Hauptindikation für die Nebenindikation als wirtschaftlich.

- ohne Innovationszuschlag in der Nebenindikation Kutanes Plattenepithelkarzinom,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandspreisvergleichs (APV) mit Datum vom 29. August 2024, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Inf. Konz. 350 mg/7ml, Durchstf. 7 ml	Fr. 4'687.37

Mit Kontrolle des APV vom 9. September 2024 wurden keine Preisänderungen in den Referenzländern festgestellt.

- APV und TQV der Hauptindikation NSCLC werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf. Konz. 350 mg/7ml, Durchstf. 7 ml	Fr. 3'489.10	Fr. 3'811.00

- mit einer Limitierung:

„Für alle vergütungspflichtigen Indikationen gilt:

Vor Therapiebeginn muss für alle vergütungspflichtigen Indikationen eine Kostengutsprache des Krankenversicherers nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes eingeholt werden. Eine Kostengutsprache hat den entsprechenden Indikationscode (21100.XX) zu enthalten.

Die Dosierung beträgt maximal 350 mg alle drei Wochen.

Klinisch stabile Patienten mit initialem Befund einer Progression können bis zur Bestätigung der Progression der Erkrankung weiter behandelt werden.

Falls LIBTAYO in einer bestimmten Indikation in erster Linie vergütet wurde und es unter LIBTAYO-Therapie nach kurzzeitigem Ansprechen zu einer Progression kam, soll LIBTAYO in derselben Indikation in nachfolgenden Therapielinien nicht mehr vergütet werden.

Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen (Tumor proportion score (TPS) $\geq 50\%$) ohne EGFR-, ALK oder ROS1-Aberrationen, die:

- *an lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IIIC) leiden und nicht für eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie qualifiziert sind, oder*
- *ein metastasiertes NSCLC (Stadium IV) aufweisen.*

Patienten mit einer Anamnese von weniger als hundert Zigaretten im Leben waren von der pivotalen Studie ausgeschlossen. Nichtraucher (definiert als < 100 Zigaretten pro Lebenszeit) sind von einer Vergütung ausgeschlossen.

Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21100.01

Kutanes Plattenepithelkarzinom

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

Die maximale Anzahl Behandlungen bzw. Zyklen beträgt 35.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21100.02.“

- ohne Auflagen.



Anhang 1: Berechnungen zum TQV für LIBTAYO in der Indikation 1L NSCLC, Monotherapie

Preise vor Patentablauf (PA)															
	Berechnungsgrundlagen	Dosierung / Applikation	Dosier-einheit	Dosis pro Zyklus [mg]	Dosis [mg]/ Applikation	Dosis [mg]/ Packung	FAP Preis	Menge [mg]/ Zyklus	Betrag/ Menge/ Zyklus	Preis pro Zyklus	Anzahl Zyklen	Summe einzelne Arzneimittel	Summe Schema	IZ	Summe Schema mit IZ
KOF für alle [m ²]	1.79									Monate	12.00				
Gewicht alle [kg]	73									Anzahl Zykler	17.381				
Plattenepithel oder nicht-plattenepithel NSCLC															
Schema 1															
					179.00									20%	
Cisplatin	Generika, PLATINOL	100 mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m2	179.00											
						10	Fr. 14.23	10.00	Fr. 14.23						
						25	Fr. 31.59	25.00	Fr. 31.59						
						50	Fr. 57.55	50.00	Fr. 57.55						
						100	Fr. 100.96	100.00	Fr. 100.96	Fr. 204.33	5.000	Fr. 1'021.65			
Gemcitabin	GEMZAR	1250 mg/m ² Tag 1 und 8, alle 3 Wochen	mg/m2	4'475.00	2'237.50	1000	Fr. 267.42	4475.00	Fr. 1'196.70						
						200	Fr. 53.83			Fr. 1'196.70	17.381	Fr. 20'799.86	Fr. 21'821.51		Fr. 26'185.82
Nicht-Plattenepithel															
Schema 2															
					134.25									20%	
Cisplatin	Generika, PLATINOL	75 mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m2	134.25											
						10	Fr. 14.23	10.00	Fr. 14.23						
						25	Fr. 31.59	25.00	Fr. 31.59						
						50	Fr. 57.55	0.00							
						100	Fr. 100.96	100.00	Fr. 100.96	Fr. 146.78	4.000	Fr. 587.12			
Pemetrexed	ALIMTA	500 mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m2	895.00	895.00	100	Fr. 309.77	400.00	Fr. 1'239.08						
						500	Fr. 1'548.89	500.00	Fr. 1'548.89	Fr. 2'787.97	17.381	Fr. 48'457.57	Fr. 49'044.69		Fr. 58'853.63
Schema 3															
					143.20									0%	
Cisplatin	Generika, PLATINOL	80 mg/m ² Tag 1, alle 3 Wochen	mg/m2	143.20											
						10	Fr. 14.23								
						25	Fr. 31.59								
						50	Fr. 57.55	50.00	Fr. 57.55						
						100	Fr. 100.96	100.00	Fr. 100.96	Fr. 158.51	6	Fr. 951.06			
Gemcitabin	Generika, GEMZAR	1250 mg/m ² Tag 1 und 8 alle 3 Wochen	mg/m2	4'475.00	2'237.50	200	Fr. 18.80		Fr. 0.00						
						1000	Fr. 87.52								
						2000	Fr. 168.99	4'475.00	Fr. 378.12	Fr. 378.12	6	Fr. 2'284.42			
Bevacizumab	AVASTIN	7.5 mg/kg KG alle 3 Wochen, 72 kg	mg/kg KG	547.50	547.50	100	Fr. 350.54								
						400	Fr. 1'310.41	547.50	Fr. 1'793.62	Fr. 1'793.62	17.381	Fr. 31'174.89	Fr. 34'410.37		Fr. 34'410.37
													TQV JTK	Fr. 39'816.61	
Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	TQV-Preis												
Cemiplimab	LIBTAYO	350 mg, alle 3 Wochen	Fr. 2'290.82												

Bundesamt für Gesundheit BAG
Sekretariat
Schwarzenburgstrasse 157
CH-3003 Bern
arzneimittel-krankenversicherung@bag.admin.ch
www.bag.admin.ch