

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-16: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
acSCC	Fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom der Haut (advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BSC	Best-Supportive-Care
CLcr	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
cSCC	Plattenepithelkarzinom der Haut (cutaneous squamous cell carcinoma)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DCR	Danish Cancer Registry
DDCR	Andauernde Krankheitskontrollrate (durable disease control rate)
DeCOG	Dermatologic Cooperative Oncology Group
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG4	Immunglobulin-G4
KI	Konfidenzintervall
lacSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
mcSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
OP	Operation
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD-1	Programmierter Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein 1)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RT	Strahlentherapie (radiotherapy)
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (upper limit of normal)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr.-Ing. Janine Garbe
Position:	Head Evidenzbasierte Medizin / HEOR
Adresse:	Potsdamer Straße 8 10785 Berlin
Telefon:	+49 30 2575 2512
Fax:	+49 30 2575 2276
E-Mail:	janine.garbe@sanofi.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron Ireland U.C.
Anschrift:	Europa House Harcourt Centre Harcourt Street Dublin 2 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cemiplimab
Handelsname:	LIBTAYO®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen^a
a: Gemäß EPAR und Fachinformation von Cemiplimab. Das World Health Organization collaborating centre gibt auf seiner Internetseite den ATC-Code L01XC33 an.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cemiplimab gehört zur pharmakologischen Klasse der Immunonkologika. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin-G4 (IgG4), der an den programmed cell death protein-1 (PD-1)-Rezeptor bindet, dessen Interaktion mit seinen Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) auf der Oberfläche der Tumorzellen blockiert, und auf diese Weise der PD-1-vermittelten Hemmung der Immunantwort, einschließlich der antitumoralen Immunantwort, entgegenwirkt. Cemiplimab ist der erste Wirkstoff, welcher für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma, mcSCC) und lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma, lacSCC) zugelassen wurde.

Die Aufrechterhaltung eines ausgewogenen, funktionalen Immunsystems hängt in entscheidender Weise vom Zusammenwirken costimulatorischer und coinhibitorischer Moleküle ab, die die Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten (T-Zellen) regulieren. Nach Aktivierung der T-Zellen sorgt eine inhibitorische Costimulation am sogenannten Immun-Checkpoint, einem Kontrollpunkt des Immunsystems, auf der Zellmembran für das Gleichgewicht zwischen Abwehrreaktionen und Autoimmunität. Der PD-1-Rezeptor markiert einen solchen Checkpoint des Immunsystems. PD-1 entfaltet seine Wirkung in erster Linie im peripheren Gewebe. Dort reguliert er die T-Zellaktivierung durch Interaktionen mit seinen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

immunsuppressiven Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Tumor- oder auch den umgebenden Stromazellen gebildet werden. Nach Bindung an die Liganden inaktiviert PD-1 die T-Zellfunktion durch Unterdrückung der nachgeschalteten Signalwege der T-Zellen und costimulatorischen Moleküle. Darüber hinaus inhibiert der PD-1 / PD-L1 / -L2-Komplex die T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Die Expression der PD-1-Liganden in malignen Tumoren markiert somit einen fundamentalen Mechanismus der Umgehung von antitumoralen Immunantworten.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
LIBTAYO [®] ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	28.06.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien • u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab • Immuntherapeutika
	B) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	Unterscheidung in B1 und B2
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Therapie nach Maßgabe des Arztes: <ul style="list-style-type: none"> • 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien • u.a. Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab • Immuntherapeutika
	B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	BSC
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Anwendungsgebiet von Cemiplimab, bei erwachsenen Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative OP (Operation) oder kurative RT (radiotherapy, RT) nicht in Betracht kommen, gibt es aktuell keine zugelassenen systemischen Therapieoptionen. Jedoch kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Reihe unterschiedlicher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

systemischer, antineoplastischer Therapien mit lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz zur Anwendung, die keine Zulassung im Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

Die in der klinischen Praxis angewendeten Arzneimittel beinhalten im Wesentlichen verschiedene Mono- und Polychemotherapien sowie Therapien mit Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)- und Immun-Checkpoint-Inhibitoren, zu denen bisher aber keine klaren Empfehlungen ausgesprochen werden konnten. Diese beinhalten die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab. Publierte Fallberichte schlagen zudem Therapieansätze mit den Wirkstoffen Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab und Atezolizumab vor. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für den Einsatz einer bestimmten der vorstehend genannten systemischen Therapieansätze, wird die für den jeweiligen Patienten als am geeignetsten erachtete Behandlungsoption individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt.

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

Gemäß aktuellen Fallberichten zeigt der Einsatz von Immuntherapeutika bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC vielversprechende Ergebnisse und es existiert eine starke biologische Rationale für die Therapie mit neuartigen Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Mehrere Autoren betonen das hohe Potenzial der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab und erste Ergebnisse zeigen den positiven klinischen Effekt sowie die gute Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten mit mcSCC. Auch konnte im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rahmen von Therapieversuchen mit einer Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab das hohe Potenzial von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei der Behandlung von Patienten mit mcSCC festgestellt werden.

Auch nach einschlägiger Meinung führender klinischer Experten ersetzt die Therapie mit Immuntherapeutika in der klinischen Praxis zunehmend die klassischen platinhaltigen Therapieoptionen sowie Regime mit Methotrexat, Bleomycin und Cetuximab. Neben den ersten vielversprechenden Erfahrungswerten hinsichtlich der Wirksamkeit wird auch die bessere Verträglichkeit der Immuntherapeutika als wichtiges Argument für den Einsatz neuartiger Therapieoptionen genannt. Es ist daher davon auszugehen, dass nach vorangegangener medikamentöser Therapie eine relevante Teilpopulation in der Versorgung existiert, bei der eine weitere antineoplastische Therapie in Betracht gezogen und eingesetzt wird. Dies führt folglich zu einer Teilung der medikamentös vorbehandelten Patientengruppe B in Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen (Patientenpopulation B1) und Patienten, die tatsächlich nur noch mit BSC behandelt werden können (Patientenpopulation B2).

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im Rahmen dieses Dokuments zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, dargestellt.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab basiert auf einem historischen (nicht-adjustierten) Vergleich mit den Ergebnissen der retrospektiven nicht-interventionellen Kohortenstudie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG).

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vortherapierten Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vortherapierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Für Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zu den anderen Zeitpunkten liegt allerdings ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Kohortenstudie für einen nicht-adjustierten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 der Studie R2810-ONC-1540 betrug das PFS in der Gesamtpopulation bzw. bei den nicht vorbehandelten Patienten im Median 10,4 Monate. Bei den systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten blieb der geschätzte Anteil der Patienten mit Progressionsfreiheit nach Monat 6 konstant bei 55,0 %. Daher wurde das mediane PFS in dieser Gruppe bis zum Datenschnitt nicht erreicht. Insgesamt traten bis zu diesem Zeitpunkt bei 26 Patienten (46,4 %) Ereignisse auf, bei 21 Patienten (37,5 %) in Form einer Krankheitsprogression, fünf Patienten (8,9 %) waren aufgrund der Krankheitsprogression

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verstorben. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression lag 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei der Gesamtpopulation bei 44,6 %.

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt PFS war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht mit derselben Operationalisierung erhoben wurde.

Tumoransprechen (Objektive Ansprechrate, ORR)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 zeigten 22 Patienten (39,3 %) in der Studie R2810-ONC-1540 ein zumindest partielles Ansprechen und erreichten somit den primären Endpunkt ORR. Bei zwei nicht systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten (5,6 %) wurde ein CR beobachtet.

In der DeCOG-Kohortenstudie war die ORR bei den nicht systemisch vorbehandelten Patienten mit 30,8 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1 und 29,2 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb vergleichbar. Die vortherapierten Patienten erreichten den Endpunkt ORR nicht.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den primären Endpunkt ORR fielen, unabhängig vom ECOG-PS (0/1 bzw. 0/1/nb), weder für die nicht vorbehandelten noch die vorbehandelten Patienten zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie statistisch signifikant aus.

Zusätzlich zur Darstellung des Tumoransprechens über den indirekten Vergleich mit den Daten der DeCOG-Kohortenstudie, kann das patientenindividuelle Ausmaß des Ansprechens über die Fotodokumentation direkt betrachtet werden. Die Fotodokumentation, welche die Ausdehnung der sichtbaren Tumore vor und nach der Behandlung mit Cemiplimab zeigt, demonstriert eindrucksvoll, in welchem Ausmaß die sichtbaren Läsionen abnahmen. Dadurch verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten deutlich und ermöglicht eine bessere soziale und berufliche Teilhabe am Alltag.

Tumoransprechen (Krankheitskontrollrate, DCR, andauernde Krankheitskontrollrate, DDCR, und Zeit bis zum Ansprechen, TTR)

Eine DCR ohne Krankheitsprogression wurde in der Studie R2810-ONC-1540 bei 62,5 % der Patienten und eine über mindestens 105 Tage andauernde DDCR bei 55,4 % der Patienten der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 20. September 2018 berichtet. Ähnlich verhielten sich diese beiden Endpunkte der DCR in den beiden Einzelgruppen mit leichten Vorteilen bei den Patienten ohne Vortherapie. Ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichte die Mehrzahl der Patienten (63,6 %) innerhalb von zwei bis vier Monaten nach Behandlungsbeginn mit leichten Vorteilen der Patienten ohne Vortherapie (71,4 %) gegenüber denjenigen mit Vortherapie (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,07 Monaten. Hier gab es keine Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten.

Ein indirekter Vergleich für die weiteren Kriterien des Endpunkt Tumoransprechen (DCR, DDCR und TTR) war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erhoben wurde.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 kam es bezüglich der DOR bei lediglich einem Patienten (4,5 %) zu einem Ereignis. Die mediane DOR wurde daher bei 95,5 % der Patienten nicht erreicht. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag acht Monate nach Behandlungsbeginn bei 94,7 %. Einjahresdaten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verfügbar. Die beobachtete Dauer des Ansprechens umfasste 2,1 bis 11,1 Monate, wobei die Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie gegenüber den nicht vorbehandelten Patienten bei vergleichbarer maximaler Dauer eine um 2,1 Monate längere minimale Ansprechdauer zeigten.

Für die Mehrzahl der Patienten aus der DeCOG-Kohortenstudie mit ECOG-PS 0/1 oder ECOG-PS 0/1/nb war eine Berechnung der medianen Ansprechdauer nicht möglich.

Eine statistische Auswertung der Daten zum indirekten Vergleich ist daher aufgrund zu weniger auswertbarer Daten aus der DeCOG-Kohortenstudie nicht zielführend.

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

In der Gesamtschau wurde bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptomen zum Datenschnitt 20. September 2018 lediglich für den Parameter Insomnie in der Gruppe der systemisch vortherapierten Patienten bzgl. der Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Median erreicht, der bei 8,3 Monaten lag. Für alle übrigen Symptome wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht erreicht. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei vier Patienten (10,3 % - Übelkeit und Erbrechen) bis 14 Patienten (35,9 % - Insomnie) zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 6,3 und 7,4 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet.

Der Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Datenschnitt 20. September 2018 wurde in der Gesamtpopulation für keine der erfassten Funktionsskalen oder den globalen Gesundheitsstatus / QoL erreicht. Bezogen auf die beiden Teilpopulationen, wurde lediglich in der Gruppe der systemisch vortherapierten Patienten für den Parameter Rollenfunktion eine mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte von 6,2 Monaten beobachtet. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei sieben Patienten (18,4 % - emotionale Funktion) und 17 Patienten (43,6 % - Rollenfunktion) zu einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 5,7 und 7,2 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Nebenwirkungen

Zum Datenschnitt 20. September 2018 der Studie R2810-ONC-1540 berichteten 54 der 56 Patienten (96,4 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE); die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrug im Median 0,6 Monate. Bei jeweils 22 Patienten (39,3 %) trat mindestens ein schwerwiegendes UE (SUE) oder ein schweres UE (Grad 3 oder 4 der CTCAE) auf, die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE oder schweren UE wurde zum Datenschnitt nicht erreicht. Bei insgesamt drei Patienten (5,4 %) führte das erste UE zum Therapieabbruch, ein Patient (1,8 %) verstarb aufgrund des ersten UE, und bei acht Patienten (14,3 %) trat mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Der Median wurde weder für die Zeit bis zum ersten Ereignis mit Therapieabbruch noch für die Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis oder die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von besonderem Interesse erreicht.

Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Ja
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Ja
	B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Insbesondere das OS ist trotz der methodischen Unterschiede zwischen beiden Studiendesigns objektiv und mit einer sehr vergleichbaren Ergebnissicherheit erhebbar, sodass dieser patientenrelevante Endpunkt auch im Rahmen eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs sinnvoll interpretierbar ist. Für die objektive Ansprechrate liegen positive Ergebnisse aus der Phase II-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie R2810-ONC-1540 für Cemiplimab vor. Um die ORR Ergebnisse im patientenindividuellen Kontext besser erfassen zu können, wurde dem Dossier die im Rahmen der Studie gemäß Studienprotokoll erstellte Fotodokumentation beigelegt. Anhand dieser Dokumentation ist eine bessere Beurteilung der patientenindividuellen Effektivität der Behandlung mit Cemiplimab möglich und macht deren immense klinische Bedeutung für die teilweise schwerstbetroffenen Patienten offenkundig. Für die nicht-interventionelle retrospektive DeCOG-Kohortenstudie kann nicht auf eine ähnlich umfangreiche und aussagekräftige Auswertung der ORR zurückgegriffen werden. Zudem sind die Angaben zur DOR in der Registerstudie nur für einen kleinen Teil der Patienten vorhanden, sodass eine sinnvolle Interpretation des Endpunkts DOR nicht gewährleistet ist.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der DeCOG-Kohortenstudien erhoben, sodass kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dementsprechend wird die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ebenso verhindern die methodischen Unterschiede bei der Erfassung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zwischen Zulassungsstudien und Registerstudien aus dem Versorgungsalltag, dass diese Kategorie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Grundsätzlich ist durch das engmaschigere Monitoring im Rahmen einer Zulassungsstudie mit einer Verzerrung der Erfassung der Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte zuungunsten von Cemiplimab zu rechnen. Dementsprechend wird die Kategorie Nebenwirkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, sind die Ergebnisse des OS zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch die patientenindividuellen Ergebnisse für die ORR anhand der Fotodokumentation eindrücklich gestützt.

Die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vortherapierten Patienten mit ECOG-PS 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vortherapierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Zu den anderen Zeitpunkten liegt ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Kohortenstudie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten, jedoch unstrittig eine patientenrelevante Verbesserung darstellen. Cemiplimab führt demnach gegenüber der ZVT, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, zu einer bedeutsamen Verbesserung der Behandlung für diese sehr schwere Tumorerkrankung. Es besteht ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitigem Fehlen zugelassener Therapieoptionen für die betroffenen Patienten. Das Ausmaß des Zusatznutzens anhand des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs, basierend auf

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den teilweise signifikanten Vorteilen und dem ansonsten eindeutigen positiven Trend im objektiven Endpunkt OS, ist als „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ einzustufen. Allerdings ist hierbei auch auf die deutlich sichtbare Verbesserung der Lebenssituation der Patienten aufgrund der Therapie hinzuweisen. Durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab werden die teilweise sehr starken äußerlichen Entstellungen an gut sichtbaren, betroffenen Körperregionen wie dem Gesicht, dem Kopf-Hals-Bereich oder den Handoberflächen vollumfänglich reduziert und die damit verbundenen physischen und psychischen Einschränkungen sowie die Benachteiligung im sozialen Umfeld bedeutsam verbessert. Dies verdeutlichen eindrücklich die in Modul 3.2.1 gezeigten Patientenbilder sowie die in Modul 5 vollumfänglich enthaltene Fotodokumentation, die zum einen die deutlich sichtbaren Läsionen und Ulzerationen im Gesicht zu Beginn der Behandlung zeigen und zum anderen deren erheblichen Rückgang unter der Therapie mit Cemiplimab erkennen lassen. Es muss daher neben dem rein methodisch abgeleiteten „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ zusätzlich von einem großen klinischen und für die Patienten hochrelevanten Nutzen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich somit gegenüber der ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (für Teilpopulationen A und B1), bedingt durch die methodische Unsicherheit, die einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich inhärent ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Neben der hier dargestellten Datenlage sollte jedoch zudem der klinisch relevante Zusatznutzen berücksichtigt werden, der durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab erzielt wird und der vor allem durch die Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht wird.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC gibt es derzeit weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten. Es existiert bis dato kein Arzneimittel, das speziell für die Behandlung des fortgeschrittenen cSCC zugelassen ist. Somit hat auch der G-BA im Anwendungsgebiet von Cemiplimab bis zum jetzigen Zeitpunkt keinen Wirkstoff im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V bewertet. Dementsprechend und aufgrund des hohen und bisher ungedeckten medizinischen Bedarfs wird leitlinienübergreifend die Behandlung der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC im Rahmen von klinischen Studien empfohlen. Da diese jedoch ebenfalls nicht in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen, werden in der klinischen Praxis auch Therapeutika mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Therapieansatz verabreicht. Diese sind zwar nicht explizit bei cSCC zugelassen, aber deren Einsatz erscheint aufgrund ihres Wirkmechanismus aus pathophysiologischen Überlegungen heraus sinnvoll und die Arzneimittel haben sich auf experimenteller Basis durchaus bewährt.

Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, bei denen die Krebserkrankung trotz vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und eine lebensverlängernde bzw. kurative antineoplastische Therapie mit neuartigen Arzneimitteln keine Option mehr ist, kommt nur noch eine Therapie im Rahmen von BSC in Betracht. Dabei wird BSC in Abhängigkeit von patientenindividuellen Gegebenheiten und Symptomatik durchgeführt und lässt sich in der Regel nicht durch die Nennung einzelner Behandlungsoptionen abschließend definieren. Die im Anwendungsgebiet von Cemiplimab zur Verfügung stehenden Optionen werden in diesem Nutzenbewertungsdossier in detaillierter Form dargestellt.

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

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

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

Der therapeutische Bedarf für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ist sehr groß. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie (Langversion 1.0) „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gibt es für diese Patienten derzeit weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglichkeiten. Aus diesem Grund wird die systemische Therapie von mcSCC im Rahmen von klinischen Studien empfohlen, da die derzeitige Evidenzlage unzureichend ist.

Tumore mit hoher Mutationslast, also einer hohen Anzahl somatischer Mutationen, produzieren vermehrt Neoantigene. Dadurch wird ihre Immunogenität und somit ihr Ansprechen auf eine immunonkologische Therapie erhöht. Das cSCC weist von mehr als 100 untersuchten Tumortypen eine der höchsten Mutationslasten auf. Damit gibt es eine starke biologische Rationale für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie z. B. Anti-PD-1-Antikörper bei fortgeschrittenem cSCC.

Mit Cemiplimab steht die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die erstmalig eine zielgerichtete Therapie der betroffenen Patienten ermöglicht. Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem signifikanten klinischen Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die Behandlung festgestellt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	296 – 922
	B) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist	153 – 475
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	126 – 392
	B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	27 – 83
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Nicht quantifizierbar	296 – 922
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	Nicht quantifizierbar	126 – 392
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	123.426,80 €	36.534.332,80 € bis 113.799.509,60 €
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	123.426,80 €	15.551.776,80 € bis 48.383.305,60 €
	B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	123.426,80 €	3.332.523,60 € bis 10.244.424,40 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
55.418.633,20 € bis 172.427.239,60 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	123.426,80 €	36.534.332,80 € bis 113.799.509,60 €
	B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	123.426,80 €	15.551.776,80 € bis 48.383.305,60 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
52.086.109,60 € bis 162.182.815,20 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Nivolumab (Opdivo®) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	78.025,48 € (76.179,48 € + 1.846 €)	32.926.752,56 € bis 102.525.480,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Nivolumab (Opdivo®) in Kombination mit Ipilimumab (Yervoy®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<p>138.508,64 €</p> <p><u>Nivolumab:</u> 64.247,12 € (62.543,12 € + 1.704 €)</p> <p><u>Ipilimumab:</u> 74.261,52 € (73.977,52 € + 284 €)</p>	58.450.646,08 € bis 182.000.352,96 €
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Pembrolicumab (Keytruda®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	104.964,63 € (103.757,63 € + 1.207 €)	44.295.073,86 € bis 137.923.523,82 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Ipilimumab (Yervoy®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	74.261,52 € (73.977,52 € + 284 €)	31.338.361,44 € bis 97.579.637,28 €
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Panitumumab (Vectibix®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	78.727,48 € (76.881,48 € + 1.846 €)	33.222.996,56 € bis 103.447.908,72 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Durvalumab (Imfinzi®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	124.541,82 € (122.695,82 € + 1.846 €)	52.556.648,04 € bis 163.647.951,48 €
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Avelumab (Bavencio®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	107.809,52 € (105.963,52 € + 1.846 €)	45.495.617,44 € bis 141.661.709,28 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Atezolizumab (Tecentriq [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	76.441,01 € (75.234,01 € + 1.207 €)	32.258.106,22 € bis 100.443.487,14 €
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben</p> <p><u>und</u></p> <p>B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Cetuximab (Erbix [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	75.855,56 € (72.163,56 € + 3.692 €)	32.011.046,32 € bis 99.674.205,84 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	85.496,03 € bis 85.995,71 € <u>Cetuximab:</u> 75.855,56 € <u>Cisplatin + 5-Fluorouracil:</u> 9.640,47 € bis 10.140,15 €	36.079.324,66 € bis 112.998.362,94 €
	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Cetuximab (Erbix [®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	90.344,12 € <u>Cetuximab:</u> 75.855,56 € <u>Carboplatin + 5-Fluorouracil:</u> 14.488,56 €	38.125.218,64 € bis 118.712.173,68 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Methotrexat (Metex [®] , Methotrexat Lederle [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	8.123,02 € bis 8.665,96 € (3.911,02 € + 4.212 € bis 4.453,96 € + 4.212 €)	3.427.914,44 € bis 11.387.071,44 €
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) (Monotherapie)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	2.628,66 € bis 23.569,14 € (1.494,66 € + 1.134 € bis 13.930,14 € + 9.639 €)	1.109.294,52 € bis 30.969.849,96 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) in Kombination mit Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm [®] , Cisplatin Neocorp [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	12.269,13 € bis 33.709,29 € <u>Bleomycin:</u> 2.628,66 € bis 23.569,14 € <u>Cisplatin + 5-Fluorouracil:</u> 9.640,47 € bis 10.140,15 €	5.177.572,86 € bis 44.294.007,06 €
	A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Bleomycin (BLEO-cell [®] , Bleomedac [®]) in Kombination mit Carboplatin (Carbomedac [®]) und 5-Fluorouracil (Ribofluor [®] , 5-FU medac [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	17.117,22 € bis 38.057,70 € <u>Bleomycin:</u> 2.628,66 € bis 23.569,14 € <u>Carboplatin + 5-Fluorouracil:</u> 14.488,56 €	7.248.786,84 € bis 50.007.817,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	<p>Cisplatin (Cisplatin Ribosepharm[®], Cisplatin Neocorp[®]) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor[®], 5-FU medac[®])</p>	<p>Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.</p>	<p>9.640,47 € bis 10.140,15 € <u>Cisplatin:</u> 1.623,95 € bis 2.123,63 € (468,35 € + 1.155,60 € bis 612,46 € + 1.511,17 €) <u>5-Fluorouracil:</u> 8.016,52 € (1.131,52 € + 6.885,00 €)</p>	<p>4.068.278,34 € bis 13.324.157,10 €</p>
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	<p>Carboplatin (Carbomedac[®]) (Monotherapie)</p>	<p>Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.</p>	<p>6.175,26 € (5.122,26 € + 1.053,00 €)</p>	<p>2.605.959,72 € bis 8.114.291,64 €</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	<p>A) Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben <u>und</u> B1) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen</p>	Carboplatin (Carbomedac®) in Kombination mit 5-Fluorouracil (Ribofluor®, 5-FU medac®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	<p>14.488,56 € <u>Carboplatin:</u> 8.075,34 € (6.698,34 € + 1.377,00 €) <u>5-Fluorouracil:</u> 6.413,22 € (905,22 € + 5.508,00 €)</p>	6.114.172,32 € bis 19.037.967,84 €
	B2) Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.	0 € bis 22.805,08 €	0 € bis 1.892.821,64 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die nachfolgenden Informationen sind der Fach- und Produktinformation von LIBTAYO[®] entnommen worden.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Empfohlene Dosis

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

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

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-16 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-16 aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung	Schweregrad ^a	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
(einschließlich jedoch nicht begrenzt auf: Meningitis, paraneoplastische Enzephalomyelitis, Arthritis, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikulo-neuropathie, Entzündung des Zentralnervensystems, Autoimmun-myokarditis, immuntrombozyto-penische Purpura, Myalgie, Sjögren-Syndrom, Vaskulitis, Myasthenia gravis) ^b	Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) Verringerung der Kortikosteroid-dosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich		
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> <p>a: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</p> <p>b: Beobachtet bei LIBTAYO[®] oder anderen monoklonalen Anti-PD-1/-PD-L1-Antikörpern.</p>			

Patientenpass

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

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

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

Ältere Patienten

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nierenfunktionsstörung***

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

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

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

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

Gegenanzeigen

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zur Bestätigung einer immunvermittelten Nebenwirkung und zum Ausschluss anderer Ursachen entsprechend zu untersuchen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose)

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

Hypophysitis

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Nebenniereninsuffizienz***

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

Diabetes mellitus Typ 1

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

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

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

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Überdosierung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Inkompatibilitäten**

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

Dauer der Haltbarkeit*Ungeöffnete Durchstechflasche*

18 Monate

Nach dem Öffnen

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

Nach der Zubereitung der Infusion

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung*Ungeöffnete Durchstechflasche*

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

Nicht einfrieren.

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

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

Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

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

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

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