

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cemiplimab (LIBTAYO®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 16.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene .....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: TNM-Klassifikation (8. Auflage) .....	24
Tabelle 1-10: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8.....	26
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	35

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AJCC	American Joint Council on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRAF	Proto-oncogene B-Raf
CLcr	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CTx	Chemotherapie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgG4	Immunglobulin-G4
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NMA	Netzwerkmetaanalyse
NOS	Not otherwise specified
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
ORR	Objektive Ansprechrate (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PK	Pharmakokinetisch
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (patient-reported outcome)
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (severe cutaneous adverse reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SUE	Schwerwiegende/s UE
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (Tumor / Node / Metastasis)
TPS	Tumor proportion score
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
Verfo	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 1-2) 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

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
<b>Anschrift:</b>	One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Cemiplimab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>LIBTAYO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC33</b>
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	<b>43917</b>
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>14350100</b>
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<b>C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747</b>

### 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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), das PD-L1 (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	21.06.2021	B
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 1-5 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom ( <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor ( <i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	21.06.2021

#### 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 1-6 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)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab-Monotherapie
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Am 29. Oktober 2020 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-237 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Das zum Beratungszeitpunkt geplante Anwendungsgebiet (AWG) lautet:

„Cemiplimab ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.“

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) erfolgte gemäß Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Der G-BA bestätigte, dass im AWG nicht-medikamentöse Behandlungen nicht indiziert sind – weder eine definitive Radiochemotherapie noch eine definitive Lokaltherapie – und definierte folgende ZVT für die Gesamtpopulation im genannten AWG von Cemiplimab:

- Pembrolizumab als Monotherapie.

Das AWG wurde nach dem Beratungsgespräch im Rahmen des Zulassungsprozesses entsprechend der Forderungen der EMA wie folgt modifiziert: „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.“

Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die bereits festgelegte ZVT. Daher folgt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im vorliegenden Dossier der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT im AWG von Cemiplimab.

## 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)*

Der Nutzen von Cemiplimab wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie (CTx) eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für PD-L1-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf, was zu einer Überlegenheit von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Endpunktkategorien gegenüber einer platinhaltigen Kombinationstherapie der dritten Generation führt. CTx stellt gemäß den aktuellen Leitlinien nicht mehr die ZVT im AWG dar, war aber für lange Zeit die maßgebliche Therapieoption. Ergebnisse, wie sie für Cemiplimab aus der R2810-ONC-1624 Studie gegenüber CTx vorliegen, haben bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Festlegung eines beträchtlichen Zusatznutzens im AWG geführt.

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, erfolgt auf Basis der Phase III-Studie R2810-ONC-1624. Der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten ZVT wird über einen adjustierten indirekten Vergleich dargestellt. Für den adjustierten indirekten Vergleich stehen für die ZVT Pembrolizumab als Monotherapie mit KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung, die bereits in anderen Verfahren für adjustierte indirekte Vergleich herangezogen wurden.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab musste für den Vergleich der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1624 und der Studie KEYNOTE 042 auf Basis der histologischen Subpopulationen, plattenepitheliale und nicht-plattenepitheliale Histologie, durchgeführt werden, da keine verwendbaren, adäquaten Daten für die Gesamtpopulation der KEYNOTE 042 außerhalb der Nutzenbewertungen mit den Vorgangsnummern 2019-04-01-D-447 und 2019-04-01-D-448 vorliegen, über die ein Vergleich der Verträglichkeit anhand von Time-to-Event-Analysen für die histologisch nicht-unterteilte Gesamtpopulation möglich gewesen wäre. Da für diese Nutzenbewertungsverfahren

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Patientenpopulation auf Grund der Zulassung der zu bewertenden Kombinationen nach histologischen Subtypen aufgeteilt war, musste diese Aufteilung auch für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs für die R2810-ONC-1624 Studie durchgeführt werden. Grundsätzlich ist eine Ableitung des Zusatznutzens für Cemiplimab auf Basis von histologischen Subpopulationen jedoch nicht notwendig, da weder für Cemiplimab, basierend auf den Ergebnissen der R2810-ONC-1624 Studie, noch für Pembrolizumab, basierend auf den Studienergebnissen der KEYNOTE Studien und dem Cochrane Review von Ferrara et al. eine Effektmodifikation hinsichtlich der Histologie anzunehmen ist. Auch der G-BA hat bei der Festlegung der ZVT keine Unterteilung nach unterschiedlichen histologischen Subtypen vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. Pembrolizumab auf Endpunktebene

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	
<b>Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 024</b>				
<b>Mortalität (mITT-1)</b>				
OS	0,57 [0,42; 0,77]	0,60 [0,41; 0,89]	0,94 [0,58; 1,54] 0,8278	Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität (mITT-1)</b>				
PFS	0,54 [0,43; 0,68]	0,50 [0,37; 0,68]	1,08 [0,74; 1,58] 0,6949	Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)</b>				
Erschöpfung	0,66 [0,52; 0,84]	0,71 [0,51; 0,97]	0,93 [0,62; 1,39] 0,7365	Kein Zusatznutzen
Schmerzen	0,75 [0,56; 0,99]	0,72 [0,51; 1,01]	1,04 [0,66; 1,62] 0,8850	Kein Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	0,46 [0,34; 0,61]	0,39 [0,25; 0,59]	1,17 [0,70; 1,97] 0,5546	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	
Dyspnoe	0,84 [0,61; 1,15]	0,63 [0,42; 0,96]	1,33 [0,79; 2,23] 0,2876	Kein Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	0,88 [0,65; 1,18]	0,70 [0,48; 1,03]	1,25 [0,77; 2,03] 0,3741	Kein Zusatznutzen
Appetitverlust	0,57 [0,43; 0,77]	0,56 [0,37; 0,83]	1,02 [0,62; 1,68] 0,9342	Kein Zusatznutzen
Obstipation	0,66 [0,48; 0,91]	0,49 [0,33; 0,73]	1,34 [0,80; 2,24] 0,2638	Kein Zusatznutzen
Diarrhoe	0,90 [0,62; 1,30]	0,63 [0,40; 1,01]	1,43 [0,79; 2,58] 0,2388	Kein Zusatznutzen
Finanzielle Probleme	0,83 [0,60; 1,14]	0,59 [0,37; 0,94]	1,41 [0,80; 2,48] 0,2389	Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität erfasst über den EORTC QLQ-C30 (mITT-1)</b>				
Physische Funktion	0,53 [0,40; 0,70]	0,57 [0,41; 0,81]	0,93 [0,60; 1,44] 0,7467	Kein Zusatznutzen
Rollenfunktion	0,67 [0,51; 0,87]	0,62 [0,44; 0,88]	1,07 [0,69; 1,66] 0,7606	Kein Zusatznutzen
Emotionale Funktion	0,58 [0,42; 0,81]	0,71 [0,45; 1,10]	0,82 [0,47; 1,43] 0,4982	Kein Zusatznutzen
Kognitive Funktion	0,65 [0,49; 0,85]	0,85 [0,59; 1,23]	0,76 [0,48; 1,20] 0,2422	Kein Zusatznutzen
Soziale Funktion	0,60 [0,46; 0,79]	0,49 [0,34; 0,70]	1,23 [0,79; 1,92] 0,3694	Kein Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus / QoL	0,77 [0,59; 1,01]	0,65 [0,45; 0,93]	1,19 [0,76; 1,87] 0,4621	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	
<b>Morbidität erfasst über den EORTC QLQ-LC13 (mITT-1)</b>				
Husten	1,06 [0,76; 1,47]	0,75 [0,50; 1,14]	1,41 [0,83; 2,39] 0,2031	Kein Zusatznutzen
Hämoptoe	0,77 [0,49; 1,21]	0,59 [0,27; 1,29]	1,31 [0,53; 3,23] 0,5686	Kein Zusatznutzen
Dyspnoe	0,94 [0,73; 1,22]	0,88 [0,62; 1,24]	1,07 [0,70; 1,65] 0,7651	Kein Zusatznutzen
Mundschmerzen	0,61 [0,40; 0,91]	0,33 [0,20; 0,54]	1,84 [0,97; 3,50] 0,0629	Kein Zusatznutzen
Dysphagie	0,73 [0,48; 1,11]	0,44 [0,26; 0,74]	1,65 [0,84; 3,24] 0,1454	Kein Zusatznutzen
Periphere Neuropathie	0,46 [0,35; 0,62]	0,49 [0,33; 0,73]	0,94 [0,58; 1,55] 0,8333	Kein Zusatznutzen
Alopezie	0,18 [0,13; 0,26]	0,09 [0,05; 0,17]	2,02 [0,99; 4,1] 0,0502	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Brust)	0,59 [0,42; 0,83]	0,62 [0,38; 1,02]	0,95 [0,52; 1,74] 0,8890	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (Arm/Schulter)	0,88 [0,64; 1,20]	1,11 [0,71; 1,72]	0,79 [0,46; 1,36] 0,3988	Kein Zusatznutzen
Schmerzen (andere)	0,91 [0,67; 1,24]	0,90 [0,63; 1,28]	1,01 [0,63; 1,62] 0,9634	Kein Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit (SAF)</b>				
UE gesamt	0,51 [0,43; 0,60]	0,76 [0,60; 0,97]	0,67 [0,50; 0,89] 0,0065	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab
SUE	0,76 [0,57; 1,03]	1,00 [0,71; 1,41]	0,76 [0,49; 1,20] 0,2450	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %KI] <sup>a</sup> p-Wert	
Schwere UE	0,52 [0,41; 0,66]	0,49 [0,36; 0,66]	1,07 [0,73; 1,57] 0,7457	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,10 [0,55; 2,21]	0,60 [0,31; 1,19]	1,83 [0,69; 4,82] 0,2245	Kein Zusatznutzen
<b>Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (platteneitheliale Histologie)</b>				
<b>Mortalität (mITT-1)</b>				
OS	0,48 [0,30; 0,77]	0,60 [0,39; 0,94]	0,81 [0,43; 1,52] 0,5158	Kein Zusatznutzen
<b>Morbidität (mITT-1)</b>				
PFS	0,48 [0,34; 0,67]	0,67 [0,45; 1,01]	0,72 [0,42; 1,21] 0,2156	Kein Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit (SAF)</b>				
UE, gesamt	0,46 [0,36; 0,58]	0,48 [0,33; 0,70]	0,95 [0,61; 1,49] 0,8345	Kein Zusatznutzen
SUE	0,74 [0,45; 1,23]	0,89 [0,44; 1,79]	0,84 [0,35; 1,98] 0,6957	Kein Zusatznutzen
Schwere UE	0,45 [0,31; 0,67]	0,44 [0,23; 0,84]	1,03 [0,48; 2,19] 0,9493	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,75 [0,25; 2,21]	1,03 [0,39; 2,75]	0,72 [0,17; 3,12] 0,6780	Kein Zusatznutzen
<b>Indirekter Vergleich R2810-ONC-1624 vs. KEYNOTE 042 (nicht-platteneitheliale Histologie)</b>				
<b>Mortalität (mITT-1)</b>				
OS	0,64 [0,43; 0,96]	0,88 [0,60; 1,30]	0,73 [0,42; 1,27] 0,2655	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	R2810-ONC-1624 Cemiplimab vs. CTx	KEYNOTE Pembrolizumab vs. CTx	Cemiplimab vs. Pembrolizumab	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	
<b>Morbidität (mITT-1)</b>				
PFS	0,60 [0,44; 0,81]	0,98 [0,70; 1,39]	0,61 [0,39; 0,96] 0,0327	<b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b>
<b>Verträglichkeit (SAF)</b>				
UE, gesamt	0,57 [0,46; 0,71]	0,54 [0,39; 0,73]	1,06 [0,73; 1,55] 0,7646	Kein Zusatznutzen
SUE	0,80 [0,56; 1,15]	2,37 [1,40; 3,99]	0,34 [0,18; 0,64] 0,0009	<b>Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen</b>
Schwere UE	0,58 [0,43; 0,79]	0,86 [0,58; 1,29]	0,68 [0,41; 1,12] 0,1300	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	1,45 [0,57; 3,72]	1,05 [0,51; 2,17]	1,38 [0,42; 4,53] 0,6068	Kein Zusatznutzen
<p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>Die Werte in der Tabelle werden, mit Ausnahme der p-Werte, auf zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt, die Berechnung bezieht mehr Nachkommastellen mit ein.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Gesamtpopulation auf 283 Patienten unter Cemiplimab und 280 Patienten unter CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 122 Patienten unter Cemiplimab und 121 Patienten unter CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-1624 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 161 Patienten unter Cemiplimab und 159 Patienten unter CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 024 in der Gesamtpopulation auf 154 Patienten unter Pembrolizumab und 151 Patienten unter CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab und 63 Patienten unter CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit nicht-plattenepithelialer Histologie auf 90 Patienten unter Pembrolizumab und 86 Patienten unter CTx.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-1: Modifizierte ITT-Population 1; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; vs.: versus</p>				

Die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab, auf Basis der grundsätzlich vergleichbaren RCT R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 024

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab zeigen ein endpunktübergreifend sehr vergleichbares Bild. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und der über Patientenberichteter Endpunkte (PRO) erfassten Morbidität und Mortalität lassen sich keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Unterschiede zwischen den Studien feststellen.

Für den patientenrelevanten Endpunkt PFS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,61 [95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,39; 0,96] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem geringen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Morbidität vor.

Für die patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Verträglichkeit zeigen die adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in den meisten Kategorien keine für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Vorteile. Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einer HR von 0,34 [95 %-KI 0,18; 0,64] festgestellt werden. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem erheblichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Verträglichkeit vor.

Die Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs für Cemiplimab werden im Wesentlichen auch durch eine unabhängig von der deutschen Nutzenbewertung durchgeführten Netzwerkmetaanalyse (NMA) bestätigt. Die Autoren schlussfolgern, dass Cemiplimab hinsichtlich des Endpunkts OS Pembrolizumab weder über- noch unterlegen ist. Ebenso ist die Objektive Ansprechrates (ORR) für beide Substanzen vergleichbar. Bei dem Endpunkt PFS kommt die NMA zur Schlussfolgerung, dass über alle Studien hinweg für Cemiplimab ein Vorteil gegenüber Pembrolizumab vorliegt. Die Verträglichkeitsendpunkte wurden in der NMA nicht als Time-to-Event-Analysen dargestellt, so dass die Ergebnisse keine Aussagekraft im Vergleich zu den Ergebnissen nach Bucher haben, die jedoch der Ableitung des Zusatznutzens zugrunde liegen. Beim Inzidenz-basierten Vergleich über alle Studien hinweg, konnte festgestellt werden, dass Cemiplimab sowohl hinsichtlich der schweren UE als auch der UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, keinen Vor- oder Nachteil gegenüber Pembrolizumab aufweist.

*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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Ja (Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen)
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)*

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1-Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC, sind die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-1624 und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen für Cemiplimab durch die Ergebnisse einer unabhängig vom indirekten Vergleich nach Bucher durchgeführten NMA gestützt.

In den Kategorien Morbidität und Verträglichkeit finden sich einzelne statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich keine bewertungsrelevanten Unterschiede für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab.

**Im adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulationen von Cemiplimab auf Basis der Studie R2810-ONC-1624 gegenüber Pembrolizumab auf Basis der Studie KEYNOTE 024 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Cemiplimab und**

**Pembrolizumab festgestellt werden. Im adjustierten indirekten Vergleich der Teilpopulationen mit nicht-plattenepithelialer Histologie der Studien R2810-ONC-1624 für Cemiplimab und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab ergibt sich ein patientenrelevanter Zusatznutzen aufgrund von zwei signifikanten Vorteilen für Cemiplimab aus den Nutzenbewertungskategorien Morbidität und Verträglichkeit. Dies wird weiter gestützt durch die hohe, im Rahmen der Studie R2810-ONC-1624 nachgewiesene Wirksamkeit von Cemiplimab gegenüber dem Studienkomparator CTx und der Konsistenz der Ergebnisse des nach Bucher durchgeführten indirekten Vergleichs mit den Ergebnissen einer NMA. Daher ergibt sich für Cemiplimab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PDL1-Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen und ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder erwachsenen Patienten mit metastasiertem NSCLC in der Gesamtschau ein Vorteil, der auf Grund des adjustierten indirekten Vergleichs als Anhaltspunkt und im Ausmaß als nicht quantifizierbar zu bewerten ist.**

## 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)*

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.

### Das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Es entsteht primär in der Lunge als epitheliales Malignom und gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) ermittelt zusammen mit dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, speziell auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen. Bei den epidemiologischen Angaben werden üblicherweise die bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10 CD34) sowie die der Trachea (ICD-10 C33) zusammengefasst. Dabei entfällt jedoch auf die Tumoren der Trachea weniger als 1 %. Im Jahr 2016 erkrankten 21.500 Frauen und 35.960 Männer neu an bösartigen Tumoren der Lunge, 16.481 Frauen und 29.324 Männer verstarben an dieser Erkrankung. Für das Jahr 2020 wird die Anzahl der Neuerkrankungen auf 25.920 bei Frauen und 36.460 bei Männern prognostiziert. Beim Lungenkarzinom handelt es sich mit 15 % bei Frauen um die zweithäufigste und mit 24 % bei Männern um die mit Abstand häufigste Krebstodesursache in Deutschland.

## Histologie und molekulare Charakteristika

Traditionell werden beim Lungenkarzinom zwei histologische Hauptformen unterschieden: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC). Das NSCLC tritt mit ca. 80 - 85 % am häufigsten auf. Das SCLC ist mit 10 - 15 % weitaus seltener. Der Anteil weiterer Formen wie Karzinoide liegt unter 5 %. Innerhalb der Gruppe des NSCLC gibt es wiederum verschiedene histologische Subtypen, die entsprechend den Kriterien der Internationalen Agentur für Krebsforschung (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) eingeteilt werden. Adenokarzinome sind mit ca. 40 % der häufigste histologische Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit ca. 25 - 30 %, großzelligen Karzinomen mit ca. 10 - 15 % und sonstigen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen wie Tumoren, die nicht eindeutig einem anderen Tumortyp zugeordnet werden können (*not otherwise specified*, NOS), und Mischentitäten (jeweils < 5 %).

Neben der histologischen Klassifikation haben in den letzten Jahren Fortschritte in der Diagnostik zu einer eingehenden molekularpathologischen Untersuchung der Tumore und einer zunehmenden Diversifikation des NSCLC in molekulare Subtypen geführt. Veränderungen, die eine Prognose zum zu erwartenden individuellen Verlauf der Erkrankung ermöglichen oder die selbst als therapeutische Zielstrukturen dienen können, sind von besonderem Interesse. Als therapierelevant wird in den aktuellen deutschen Leitlinien die Bestimmung folgender genetischer Aberrationen eingestuft:

- EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) Exon 18-21 Mutationen
- ALK (Anaplastische Lymphomkinase) Translokationen
- ROS1 (C-Ros oncogene 1) Translokationen
- BRAF (proto-oncogene B-Raf) V600 Mutationen
- NTRK (Neurotrope Tropomyosin-Rezeptor-Kinase) Fusionen

Da für zahlreiche weitere genetische Veränderungen aktuell spezifische Therapiekonzepte geprüft werden, ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum in den nächsten Jahren sukzessive erweitern wird.

Die einzelnen histologischen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen und bestimmte Aberrationen sind für den jeweiligen Subtyp charakteristisch. So finden sich beispielsweise aktivierende EGFR-Mutationen oder durch Translokation entstandene ALK-Fusionsgene überwiegend beim NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie.

Durch zielgerichtete Therapieansätze bei vorliegendem Mutationsnachweis konnte vor allem bei Patienten in späten Tumorstadien die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne Mutationsnachweis deutlich verlängert werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus werden Fortschritte auf dem Gebiet der Immunonkologie durch sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren erzielt. Zur weiteren Therapiedifferenzierung hat sich insbesondere bei Patienten ohne Nachweis therapierelevanter Aberrationen der Immunmarker PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) als wichtiger prädiktiver Parameter herausgestellt. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Protein dazu beiträgt, dass der Tumor vom körpereigenen Immunsystem nicht erkannt wird (Immunevasion). Die PD-L1 Expression des Tumorgewebes kann auf die Entscheidung Einfluss haben, die Erkrankung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu behandeln. Immunhistochemisch wird hierbei als Maß für die PD-L1 Expression des Tumors der Anteil der Tumorzellen bestimmt, die PD-L1 auf der Zellmembran exprimieren (*tumor proportion score*, TPS). Beim NSCLC wird zwischen Tumoren mit einem TPS von  $\geq 1\%$ ,  $< 50\%$  und  $\geq 50\%$  unterschieden. Die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen nach dem TPS soll bei allen NSCLC-Patienten im Stadium III nach definitiver Strahlenchemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen, unabhängig vom histologischen Subtyp.

**Stadieneinteilung (Staging)**

Die Stadieneinteilung ist beim NSCLC entscheidend für die prognostische Abschätzung und die Festlegung der am besten geeigneten Therapiestrategie. Sie basiert auf der TNM-Klassifikation nach Tumorgröße des Primärtumors (*Tumor*, T), Metastasierung der regionären Lymphknoten (*Node*, N) und Fernmetastasierung (*Metastasis*, M) sowie den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) (siehe Tabelle 1-9). Die aktuelle Klassifikation wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), dem American Joint Council on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist seit 1. Januar 2017 gültig (siehe Tabelle 1-10). Sie wurde bereits in die aktuell gültigen deutschen Leitlinienempfehlungen integriert. Hervorzuheben ist, dass in der aktuellen Klassifikation die Subklassen in Stadium III neu gruppiert und drei Untergruppen des Stadiums III definiert wurden. Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1 N2, T2 N2, T3 N1 und T4 N0-1, Stadium IIIB die in der Regel inoperablen Untergruppen T1 N3, T2 N3, T3 N2 und T4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde T3 N3 und T4 N3, bei denen eine chirurgische Intervention grundsätzlich keine Behandlungsoption mehr darstellt.

Tabelle 1-9: TNM-Klassifikation (8. Auflage)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Tumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma in situ</li> </ul>
	T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser <math>&lt; 3</math> cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</li> </ul>
	T1a(mi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, <math>&lt; 3</math> cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasiven (in der CT soliden) Anteil <math>&lt; 5</math> mm</li> </ul>
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser <math>\leq 1</math> cm</li> </ul>
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser <math>&gt; 1</math> und <math>\leq 2</math> cm</li> </ul>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
	T1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 2 und ≤ 3 cm</li> </ul>
	T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 3 und ≤ 5 cm oder</li> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul>
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 3 und ≤ 4 cm</li> </ul>
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 4 und ≤ 5 cm</li> </ul>
	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 5 aber ≤ 7 cm oder</li> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus, parietalem Perikard oder</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
	T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (Vena cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>
N (Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>
	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten</li> </ul>
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten</li> </ul>
M (Metastase)	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Fernmetastase(n)</li> </ul>
	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastase(n)</li> </ul>
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i></li> <li>• Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i></li> <li>• maligner Pleuraerguss <i>oder</i></li> <li>• maligner Perikarderguss</li> </ul>
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ</li> </ul>
	M1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehrere Fernmetastasen (&gt; 1) in einem oder mehreren Organen</li> </ul>
CT: Computertomographie		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
UICC: Union for International Cancer Control			

*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 Lungenkarzinom zählt zu den Tumorerkrankungen mit ungünstiger Prognose. Diese hängt stark vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität ab. Da die Tumorentwicklung in der Lunge im frühen Stadium häufig keine Beschwerden verursacht, wird die Erkrankung in vielen Fällen erst spät entdeckt. Laut dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aktuellen Bericht des ZfKD erfolgt die Erstdiagnose (ICD 10 C33–C34) bei knapp 25 % im Stadium III (22 % bei Frauen, 24 % bei Männern) und bei über 50 % im Stadium IV (53 % bei Frauen, 52% bei Männern). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt deutlich mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung. Das tumorspezifische Überleben ist bei Lebermetastasen oder mehrfacher Metastasierung am niedrigsten. Für die große Mehrzahl der Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist die Therapie nicht kurativ. Darüber hinaus leiden die Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom unter einer hohen Symptomlast. Ihre Lebensqualität ist häufig schlechter als die in der gesunden Bevölkerung oder von Krebspatienten mit anderen bösartigen Erkrankungen. Sie wird durch den Schweregrad und die Anzahl der Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Atemnot, Husten, Blut im Auswurf und Schmerzen, die spezifisch für Lungentumoren sind, maßgeblich beeinflusst. Ziele der Behandlung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium umfassen eine Reduktion tumorbedingter Symptome und eine Verlängerung der Überlebenszeit. Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z. B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung oder Bronchialobstruktion.

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze verbessert. Tumore mit hoher Mutationslast, also einer hohen Anzahl somatischer Mutationen, exprimieren vermehrt Neoantigene. Dadurch wird ihre Immunogenität und somit ihr Ansprechen auf eine immunonkologische Therapie erhöht. Das NSCLC gehört zu den Tumoren mit den höchsten Mutationslasten. Damit gibt es eine starke biologische Rationale für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, beispielsweise Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1, bei fortgeschrittenem NSCLC. Insbesondere bei Patienten ohne therapeutisch relevante genetische Aberrationen ist die PD-L1 Expression für die Abschätzung des Therapieerfolgs von hoher prädiktiver Bedeutsamkeit und soll vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie bestimmt werden. Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird auch in den aktuellen Leitlinien hervorgehoben. Im Folgenden sind die nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen dargestellt:

In der deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sind die Behandlungsempfehlungen nach Tumorstadien eingeteilt. Der Therapiealgorithmus für Stadium IIIB ist noch nach der Stadieneinteilung der veralteten 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC abgebildet und umfasst auch die nach neuer 8. Auflage als IIIC definierten Stadien. Deshalb ist der Therapiealgorithmus für Stadium IIIB und IIIC gültig. Das AWG von Cemiplimab umfasst die lokal fortgeschrittenen Stadien IIIB und IIIC sowie das metastasierte Stadium IV. Durch das AWG ausgeschlossen ist die Therapieempfehlung zur definitiven Radiochemotherapie. Auch Patienten, die potenziell für eine Radiochemotherapie und – bei fehlender Eignung für eine Chemotherapie – für eine definitive Radiotherapie als kurative Behandlungsoption grundsätzlich in Betracht kommen, sind durch das AWG nicht abgedeckt. Für Patienten mit NSCLC des Stadiums IIIB ohne Indikation zur Radiatio ist die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie, dem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiealgorithmus für Stadium IV zu folgen. Bei Ausschluss einer definitiven Lokalthherapie wird bei Patienten des Stadiums IV, die keine therapiebaren genetischen Aberrationen (z. B. EGFR, ALK, ROS1) aufweisen und in Gewebeproben eine PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen zeigen, eine Monotherapie mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie empfohlen.

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ist die Therapiestruktur ebenfalls nach Stadien eingeteilt. Beim NSCLC ohne therapierelevante genetische Aberrationen und mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen wird in den fortgeschrittenen Stadien als Erstlinientherapie Pembrolizumab als Monotherapie oder die Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors mit Chemotherapie empfohlen. Unabhängig vom PD-L1 Status wird bei Patienten, die sich für eine Immuntherapie eignen, beim Nicht-Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab plus eine platinhaltige Chemotherapie mit Pemetrexed oder eine Kombinationstherapie aus Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel empfohlen. Beim Plattenepithelkarzinom wird Pembrolizumab plus eine platinhaltige Kombinationstherapie empfohlen. Die Europäische Leitlinie für das frühe und lokal fortgeschrittene NSCLC der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2017 empfiehlt für inoperable lokal fortgeschrittene Tumore eine simultane Radiochemotherapie. Wenn eine simultane Radiochemotherapie nicht möglich ist, stellt die sequentielle Radiochemotherapie eine Alternative dar. Beide angeführten Therapieoptionen sind durch das AWG von Cemiplimab ausgeschlossen. Die systemische Erstlinientherapie mit zielgerichteten Arzneimitteln bzw. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird für Stadium III nur im Rahmen der klinischen Forschung beschrieben. In einem online verfügbaren Update der Leitlinie wird der Einsatz des Immun-Checkpoint-Inhibitors Durvalumab bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC empfohlen, jedoch nicht für die Erstlinie. In der ESMO-Leitlinie für das metastasierte NSCLC werden die Optionen für die Erstlinientherapie für Patienten mit EGFR-, ALK-, ROS1- und BRAF-negativem NSCLC mittels des PD-L1 Status in die Kategorien „PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen“ und „jegliche PD-L1 Expression“ unterteilt. Für Patienten mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen wird als Therapiestandard einzig Pembrolizumab als Monotherapie benannt. In der Kategorie unabhängig vom PD-L1 Status werden weitere therapeutische Alternativen angeführt. Bei Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC werden folgende Therapieoptionen genannt: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sowie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel, in Kombination mit Carboplatin und Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound, nab)-Paclitaxel oder in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (noch nicht zugelassen). Bei Patienten mit plattenepithelalem NSCLC werden Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie die noch nicht zugelassene Kombination aus Atezolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel als Therapieoptionen gelistet. Obwohl viele der angeführten Therapien über den gleichen Evidenz- und Empfehlungsgrad wie die Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen verfügen, wird Pembrolizumab als Monotherapie eine höhere ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) zugewiesen als den weiteren Therapieoptionen. Hierbei handelt es sich um ein validiertes und reproduzierbares Instrument zur Bewertung des Umfangs des klinischen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzens neuer und wirksamer Krebstherapien. Unabhängig vom histologischen Subtyp wird in der ESMO-Leitlinie eine platinhaltige oder Carboplatin-haltige Chemotherapie als therapeutische Alternative angegeben. Patienten, die für diese Therapieoption infrage kommen würden, sind durch das AWG von Cemiplimab nicht abgedeckt. Bei einer hohen Tumormutationslast ( $\geq 10$  Mutationen/Megabase) wird die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab plus zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie empfohlen. In den 2021 aktualisierten Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren als präferierte Option für die Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen und ohne therapierelevante genetische Aberrationen angegeben. Neben Pembrolizumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie und Atezolizumab als Monotherapie wird hier auch bereits Cemiplimab als Monotherapie hervorgehoben. In weiteren, nicht-deutschen Leitlinien und Therapieempfehlungen, wie die der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), wird ebenfalls Pembrolizumab als eine wesentliche Therapieoption für das metastasierte NSCLC aufgeführt.

Trotz der Einführung neuer Behandlungsansätze handelt es sich beim Lungenkarzinom weiterhin um die häufigste Krebstodesursache weltweit. Im Vergleich zu anderen Malignomen wie z. B. dem malignen Melanom der Haut oder Prostatakarzinom ist die 5-/10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom deutlich geringer. Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. In Deutschland ist gegenwärtig für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC neben Cemiplimab kein anderes Immunonkologikum zugelassen. Beim metastasierten NSCLC sind für die Erstlinie weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab. Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab liegt jedoch bei keinem der genannten Wirkstoffe vor. Dies liegt vor allem an der jeweiligen Berücksichtigung der immunhistochemischen, histologischen und genetischen Ausprägungen der Tumore.

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS  $\geq 50\%$ ) **unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie** zur Verfügung. Neben Patienten mit metastasiertem NSCLC (**Stadium IV**) umfasst das AWG von Cemiplimab auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (**Stadien IIIB und IIIC**), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Das heißt, das therapeutische Spektrum für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des NSCLC wird durch Cemiplimab maßgeblich und bedeutend erweitert.

Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab für die betroffenen Patienten begründet sich im signifikanten klinischen Ansprechen. Mit einem zudem günstigen Sicherheitsprofil kann Cemiplimab den nach wie vor bestehenden hohen therapeutischen Bedarf decken.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel 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 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	3.697 – 4.919
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC das PD-L1 (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	<p>Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), das PD-L1 (in <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	3.697 – 4.919
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 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	74.313,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des NSCLC das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab-Monotherapie (alle 3 Wochen)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	98.787,22 €
B	Erstlinienbehandlung des NSCLC das PD-L1 (in $\geq 50\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab-Monotherapie (alle 6 Wochen)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	103.889,86 €

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 folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO<sup>®</sup> mit Stand Juni 2021 übernommen.

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### ***PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC***

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind Patienten basierend auf der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mit einem validierten Test bestimmt wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### ***Dosierung***

##### *Empfohlene Dosis*

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

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

##### *Dosisanpassungen*

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-15 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-15 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>			
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 $\leq 10$ 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 $\leq 10$ 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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad $\geq 3$ mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen  (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Keratitis, Stomatitis, Thyroiditis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>- Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3</li> <li>- Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>- Verringerung der Kortikosteroiddosis auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich</li> </ul>	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen<sup>a</sup></b>			
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> <p>a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</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 (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

*Nierenfunktionsstörung*

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

*Leberfunktionsstörung*

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

***Art der Anwendung***

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

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

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

***Gegenanzeigen***

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

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

### ***Rückverfolgbarkeit***

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

### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

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

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Kolitis***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Immunvermittelte Hepatitis*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Immunvermittelte Endokrinopathien*

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

*Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose/Thyroiditis)*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf eine Hyperthyreose folgen. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Hypophysitis*

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

*Nebenniereninsuffizienz*

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Diabetes mellitus Typ 1***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut***

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Immunvermittelte Nephritis***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

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

***Infusionsbedingte Reaktionen***

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

***Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden***

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

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

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide ( $\leq 10$  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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

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

***Schwangerschaft***

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

***Stillzeit***

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

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

***Fertilität***

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

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****Überdosierung**

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

**Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Nach dem Öffnen

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

Nach der Zubereitung der Infusion

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

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

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier****Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

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

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

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