

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 .....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	27

## 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 zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620, Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	14
Tabelle 1-8: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620 Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen .....	21
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	28

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aBCC	Fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (advanced basal cell carcinoma)
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BSC	Best-Supportive-Care
CLcr	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CR	komplettes Ansprechen (complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor)
HTA	Health Technology Assessment
IgG4	Immunglobulin-G4
IRF	Independent Review Facility

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ausprägung
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NMSC	Nicht-melanotischer Hautkrebs (non-melanoma skin cancer)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
ORR	Objektive Ansprechrate (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PK	Pharmakokinetisch
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term) nach MedDRA
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SAF	Safety Analysis Set
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (severe cutaneous adverse reaction)
SD	Stabile Erkrankung
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SOC	Systemorganklasse (system organ class) nach MedDRA
StD	Standardabweichung (standard deviation)
SUE	Schwerwiegende/s UE
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (Tumor / Node / Metastasis)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
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>C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut</b>
<b>Alpha-ID</b>	<b>I68729, I68732, I68733, I9937, I9939, I68731</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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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	C
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 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

#### 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	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	Best-Supportive-Care
HHI: Hedgehog-Signalweg-Inhibitor 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.		

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

Am 12. August 2020 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-146 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Der G-BA benannte als Ergebnis dieser Beratung für das zum Beratungszeitpunkt vorläufige Anwendungsgebiet (AWG) „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), die zuvor mit einem Hedgehog-Inhibitor behandelt wurden“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT):

- Best-Supportive-Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Bestimmung der ZVT erfolgte gemäß § 6 Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA.

Das AWG wurde nach der Beratungsanfrage auf Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, eingegrenzt, was allerdings keine Auswirkung auf die festgelegte ZVT hat. Das Ergebnis der Beratungsanfrage ist auf das finale am 21. Juni 2021 zugelassene AWG von Cemiplimab übertragbar: „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben“.

## 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 und Zusatznutzen von Cemiplimab wird anhand der Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt. Insgesamt weist Cemiplimab in dieser offenen nicht kontrollierten Studie eine sehr hohe Wirksamkeit und ein für Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)-Inhibitoren übliches Verträglichkeitsprofil auf. Die folgenden Endpunkte werden bei der Ableitung des Zusatznutzen herangezogen.

- Objektive Ansprechrate (ORR)
- Krankheitskontrollrate (DCR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Nebenwirkungen

Dabei erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens in drei Schritten:

- 1) Zunächst werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 dargestellt.
- 2) Nachfolgend werden diese Daten im Kontext der ZVT BSC, für die keine geeignete Evidenzbasis im AWG identifiziert werden konnte, diskutiert.
- 3) Abschließend werden die Daten der Studie R2810-ONC-1620 im Kontext der Ergebnisse der Studie ERIVANCE für Vismodegib aus dem Verfahren mit der Vorgangsnummer 2016-02-15-D-213 diskutiert.

Der letzte Schritt ist dabei kein historischer oder nicht adjustierter indirekter Vergleich, da Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG darstellt, noch sind die Daten zu Vismodegib im selben AWG erhoben worden. In die ERIVANCE Studie zu Vismodegib wurden ausschließlich Patienten, die noch nicht mit einem HHI behandelt worden sind,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eingeschlossen. Dennoch kann der Vergleich mit den Ergebnissen von Vismodegib dabei helfen, die Ergebnisse für Cemiplimab besser einzuordnen. Dabei muss außerdem beachtet werden, dass die Patienten, die für Cemiplimab in Frage kommen, anders als Patienten, die in die ERIVANCE Studie eingeschlossen wurden, bereits eine wirksame systemische Therapie mit einem HHI erhalten haben und somit ein in der Krankheit weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv darstellen.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab werden in Tabelle 1-7 genauer beschrieben.

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum Therapieansprechen aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620, Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)
<b>ORR (CR+PR)<sup>a</sup></b> n (%) [95 %-KI] <sup>b</sup> Mittlere DOR (CR+PR) in Monaten (StD) <b>CR</b> n (%) [95 %-KI] <sup>b</sup> Mittlere Dauer des CR-Ansprechens in Monaten (StD) <b>PR</b> n (%) [95 %-KI] <sup>b</sup> Mittlere Dauer des PR-Ansprechens in Monaten (StD) Geschätzter Anteil Patienten mit CR oder PR, deren Ansprechen nach 12 Monaten noch andauert, % [95 %-KI] <sup>c</sup>	30 (26,8) [18,9; 36,0] 12,3 (6,05) 5 (4,5) [1,47; 10,11] 14,5 (4,30) 25 (22,3) [15,00; 31,16] 11,9 (6,32) 80,2 [58,6; 91,3]
<b>DCR (CR+PR+SD<sup>d</sup>+Non-CR/Non-PD<sup>e</sup>)</b> n (%) [95 %-KI] <sup>b</sup> Mittlere Dauer des Ansprechens in Monaten (StD)	86 (76,8) [67,9; 84,2] 11,2 (6,95)
<b>PFS</b> n (%) Medianes PFS in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup> Geschätzter Anteil ohne Ereignis nach 12 Monaten, % [95 %-KI] <sup>c</sup>	55 (49,1 %) 13,1 [8,3; 21,3] 54,7 % [44,4; 64,0]
<b>OS</b> n (%) Medianes OS in Monaten [95 %-KI] <sup>c</sup> Geschätzter Anteil Überlebender nach 12 Monaten, % [95 %-KI] <sup>c</sup>	17 (15,2) 25,7 [25,7; NC] 92,3 [85,3; 96,1]
a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen. b: Exaktes Clopper-Pearson-KI. c: Kaplan-Meier-Schätzer. d: Erfüllung wenigstens einmal frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation. e: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung. CR: Komplettes Ansprechen ( <i>complete response</i> ); DCR: Krankheitskontrollrate ( <i>disease control rate</i> ); DOR: Dauer des Ansprechens ( <i>duration of response</i> ); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ( <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> ); mBCC: Metastasiertes Basalzellkarzinom ( <i>metastatic basal cell carcinoma</i> ); N: Anzahl der Patienten;	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit laBCC und mBCC (N=112)
n: Anzahl der Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrte ( <i>objective response rate</i> ); OS: Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> ); PD: Krankheitsprogression ( <i>progressive disease</i> ); PFS: Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> ); PR: Partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> ); SD: Stabile Erkrankung ( <i>stable disease</i> ); StD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ) Datenschnitt 17.02.2020	

Zum Datenschnitt 17. Februar 2020 lag die mediane Behandlungsdauer der Patienten im Full Analysis Set (FAS) bei 45,8 Wochen. Die Wirksamkeitsendpunkte wurden abschließend von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee bewertet. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrte (*objective response rate*, ORR) komplettes Ansprechen, (*complete response*, CR), oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte umfassten Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS), Krankheitskontrollrate (*disease control rate*, DCR) und Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Dreißig Patienten (26,8%) von insgesamt 112 Patienten mit mBCC und laBCC verzeichneten ein objektives Ansprechen in Form einer CR oder PR. Von diesen 30 Patienten erreichten 5 Patienten ein vollständiges Ansprechen, so dass die CR-Rate bei 4,5 % liegt. Die mediane DOR wurde von den 30 Patienten mit CR oder PR nicht erreicht. Aufgrund des hohen Anteils an zensierten Patienten (22/30) konnte die mediane DOR noch nicht mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden. Der Anteil an Patienten mit einer DOR von mindestens 20 Monaten wurde mittels Kaplan-Meier-Methode auf 56,1 % geschätzt. Der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median des PFS betrug 13,1 Monate mit einem Anteil an zensierten Patienten von 50,9 %. Die DCR lag bei 76,8 %. Für das OS wurde der mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte Median bei 25,7 Monaten erreicht. Die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve zeigt, dass die Schätzung der medianen Überlebenszeit zum aktuellen Datenschnitt noch mit Vorsicht zu interpretieren ist, da sie durch die Zensierungen vor dem letzten tatsächlichen Ereignis bedingt ist. Der Anteil der zensierten Patienten lag bei 84,8 %.

Für die ZVT BSC liegen keine gesicherten Daten für die Wirksamkeitsendpunkte vor. Da es unter BSC jedoch in der Regel zu keiner Spontanremission kommt, muss jedes Ansprechen als patientenrelevante Verbesserung betrachtet werden, insbesondere, da die sichtbare Lokalisation der Tumore jedes Ansprechen für den Patienten direkt erfahrbar machen. Dies wurde mehrfach von führenden Experten in der Behandlung des laBCC und mBCC in den Verfahren zu Vismodegib bestätigt, unter anderem durch eine Aussage von Herrn Professor Dr. Hausschild aus der zweiten mündlichen Anhörung zu Vismodegib 2016. Über eine Literaturrecherche das Nichtvorhandensein einer Spontanremission nachzuweisen ist zwar nicht möglich, allerdings konnte auch kein Hinweis auf Spontanremissionen in der Literaturrecherche identifiziert werden. Herr Professor Wörmann hat bereits in der ersten mündlichen Anhörung zu Vismodegib veranschaulicht, dass Einzelfälle von Spontanremissionen, sollten diese doch existieren, aus Health Technology Assessment (HTA)-Sicht nicht relevant sind und der Versuch, diese in irgendeiner Form zu quantifizieren, von der bewertungsrelevanten Tatsache



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ablenkt, dass eine nachgewiesene Wirksamkeit der Substanz einem patientenrelevanten Vorteil entspricht, wenn als ZVT BSC festgelegt wurde. Diese Einschätzung ist auch auf das weiter fortgeschrittene Krankheitsbild des laBCC und mBCC nach einer vorangegangenen Behandlung mit einem HHI übertragbar. Die Besonderheit in der Beurteilung des ORR bei Patienten mit laBCC und mBCC, die letztendlich auch zur Akzeptanz der Patientenrelevanz dieses Endpunkts bei diesen Patienten durch den G-BA geführt hat, liegt auch im Fall von Cemiplimab vor und beruht auf der äußerlichen Sichtbarkeit der tumorbedingten Läsionen.

Das Ausmaß der patientenindividuellen Verbesserung wird durch die Fotodokumentation belegt, die in Modul 5 beigefügt wurde. Beispielhaft wurde am Therapieverlauf von 2 Patienten das mögliche Ausmaß und der patientenindividuelle Nutzen der Therapie im Falle eines Ansprechens in Modul 4 noch einmal hervorgehoben. Die Fotodokumentation vermittelt dabei einen Eindruck des Zustandes vor und nach Behandlung mit Cemiplimab und damit die für den Patienten direkt erfahrbare, patientenindividuelle Verbesserung im Falle eines Ansprechens. Dies wird weiterhin durch die Auswertung der Fragebögen zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gestützt. So gaben 39 Patienten (34,8 %) zumindest eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30), an. Bei 26 Patienten (23,2 %) lag eine bis zum Beobachtungsende andauernde Verbesserung um mindestens 10 Punkte der Sozialen Funktion, gemessen über den EORTC-QLQ-C30, vor. Ebenso positiv fielen die Veränderungen für das Morbiditätssymptom Schmerz aus. Dreiundvierzig Patienten (38,4 %) berichteten eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte, die bei 35 Patienten (31,3 %) bis zum Beobachtungsende andauerte.

Eine Betrachtung der Endpunkte PFS und OS ist ohne Daten zum medianen Gesamtüberleben und zum medianen progressionsfreien Überleben nach einer HHI Therapie unter BSC nicht aussagekräftig, so dass eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für diese beiden Endpunkte entfallen muss.

Für den direkt patientenrelevanten Endpunkt ORR sind die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1620 mit den Ergebnissen der Studie ERIVANCE vergleichbar. In der finalen konfirmatorischen Analyse durch ein IRF (Independent Review Facility) der ERIVANCE Studie erreichten 38,5 % der Patienten entweder ein teilweises oder ein vollständiges Ansprechen [95 %-Konfidenzintervall (KI): 28,8; 48,8]. Die Ergebnisse für Cemiplimab liegen mit 26,8 % [95 %-KI: 18,9; 36,0] zwar unter den Ansprechraten bei Vismodegib, allerdings befinden sich die Patienten unter Cemiplimab in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Das mediane PFS in der ERIVANCE Studie betrug zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse 9,5 Monate [95 %-KI: 7,49; 11,53], das mediane OS wurde im Verlauf der Studie nicht erreicht. Das mediane PFS in der R2810-ONC-1620 Studie liegt bei 13,1 Monaten [95 %-KI: 8,3; 21,3], während das mediane OS bei 25,7 Monaten [95 %-KI: 25,7; NC] liegt. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zur Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA geführt haben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab hinsichtlich der Hauptkategorien für die patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen werden in Tabelle 1-8 genauer beschrieben.

Tabelle 1-8: Ergebnisse für UE - aus weiteren Untersuchungen (Studie R2810-ONC-1620 Datenschnitt 17.02.2020) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Studie <b>R2810-ONC-1620</b>	Patienten mit laBCC und mBCC (N = 132)
UE gesamt, n (%), [95 %-KI] <sup>a</sup>	125 (94,7) [89,4; 97,8]
Schwere UE <sup>b</sup> , n (%), [95 %-KI] <sup>a</sup>	59 (44,7) [36,0; 53,6]
SUE, n (%), [95 %-KI] <sup>a</sup>	42 (31,8) [24,0; 40,5]
UE, die zum Therapieabbruch führten, n (%), [95 %-KI] <sup>a</sup>	17 (12,9) [7,7; 19,8]
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI b: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad $\geq 3$ CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ); KI: Konfidenzintervall; laBCC: Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom ( <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> ); mBCC: metastasiertes Basalzellkarzinom ( <i>metastatic basal cell carcinoma</i> ); N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Datenschnitt 17.02.2020	

Bei fast allen Patienten (N = 125, 94,7 %) trat mindestens ein Unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) berichteten mit 31,8 % fast ein Drittel der Patienten (N = 42). Die Anzahl der Patienten mit schweren UE betrug 59 (44,7 %). Bei 17 Patienten (12,9%) führten UE zu einem Therapieabbruch. Die Auswertung zu Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) und Bevorzugten Begriffen (*preferred term*, PT) zeigt in dem hier vorliegenden, bewertungsrelevanten AWG für Cemiplimab ein vergleichbares Bild zu den anderen, bereits zugelassenen AWG. Es sind keine neuen Sicherheits- oder Verträglichkeitssignale hinzugekommen.

Ohne belastbare Studien zu BSC im AWG kann keine Aussage zur Sicherheit und Verträglichkeit von BSC getroffen werden. Somit muss eine abschließende Beurteilung im Kontext der ZVT BSC für die Endpunkte der Nutzenbewertungskategorie Nebenwirkungen entfallen.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Vismodegib, die anhand der Studie ERIVANCE dargestellt wurden, sind grundsätzlich mit den Ergebnissen für Cemiplimab aus der Studie R2810-ONC-1620 vergleichbar. Dabei muss beachtet werden, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einem weiter fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befinden. Bei der final-konfirmatorischen Analyse der ERIVANCE Studie traten bei 26 Patienten (25 %) SUE auf, schwere UE traten bei 44 Patienten (42,3 %) auf, und bei 13 Patienten (12,5 %) führten UE zum Therapieabbruch. Insgesamt liegen somit die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Cemiplimab in einem ähnlichen Rahmen, wie sie bei Vismodegib zu Vergabe eines geringen Zusatznutzens durch den G-BA führten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	ja (Anhaltspunkt für einen geringen 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)

Es wurden keine Studien gegenüber der ZVT BSC identifiziert. Die beste verfügbare Evidenz für Cemiplimab im AWG zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit laBCC und mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, stellt somit die offene Zulassungsstudie R2810-ONC-1620 dar. Bewertungsrelevante Evidenz für die ZVT BSC ist nicht verfügbar. Da es keine Hinweise in der Literatur auf Spontanremissionen unter BSC im AWG gibt, muss für die Beurteilung der Wirksamkeit von Cemiplimab anhand des primären Endpunkts ORR davon ausgegangen werden, dass jedes Ansprechen in diesem besonderen Fall als patientenrelevanter Vorteil angesehen werden kann. ORR wurde vom G-BA bereits als grundsätzlich patientenrelevant im AWG angesehen. Die Ergebnisse und die Ableitung des Zusatznutzens werden gestützt durch die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit der Studie ERIVANCE für Vismodegib. Dabei ist zu beachten, dass sich die Patienten in der Studie R2810-ONC-1620 in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation befinden. Ferner stellt Vismodegib weder die ZVT für Cemiplimab im AWG dar noch wurde Vismodegib im gleichen AWG untersucht.

**Zusammengefasst ergibt sich bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI gezeigt haben, ein patientenrelevanter Vorteil für Cemiplimab als Monotherapie gegenüber der ZVT BSC.**

**Auf Basis des anhand vom primären Endpunkts ORR dargelegten Ansprechens auf die Behandlung mit Cemiplimab, welches in früheren Verfahren als grundsätzlich patientenrelevant im AWG betrachtet wurde, sowie unter Berücksichtigung des Mangels an therapeutischen Alternativen und der unzureichenden Evidenzlage für die ZVT BSC, wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beansprucht. Die patientenindividuellen Auswirkungen im Fall eines Therapieansprechens werden auch durch die vorliegende Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht.**

## 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)*

Das BCC gehört wie das kutane Plattenepithelkarzinom zum nicht-melanotischen Hautkrebs (*non-melanoma skin cancer*, NMSC). Rund drei Viertel der NMSC-Diagnosen sind BCC. In der hellhäutigen Bevölkerung hat es die höchste Inzidenzrate aller Krebserkrankungen.

Wie der Name impliziert, entwickeln sich die Tumore aus den Basalzellen der Epidermis. Die am häufigsten betroffenen Stellen sind der Kopf und der Hals (54,0 %), gefolgt von Rumpf (33,2 %) und Extremitäten (12,4 %). In der Zulassungsstudie von Cemiplimab für das laBCC und das mBCC lagen sogar bei 89,3 % der Patienten die Tumore in der Kopf-Hals-Region. Das BCC ist durch ein vielfältiges Erscheinungsbild und ein langsames, lokal infiltrierendes Wachstum charakterisiert. Die Heilungschancen durch eine kurative Operation sind gut, dennoch liegen selbst bei Kompletresektion relativ hohe Rezidivraten von 6 % vor. Eine Metastasierung ist möglich, wenn auch sehr selten.

Zwar existiert eine Stadieneinteilung nach den Kategorien Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (*Tumor / Node / Metastasis*, TNM) für das BCC, allerdings ist diese im klinischen Alltag aufgrund des lokal destruierenden und zumeist nicht metastasierenden Wachstums des BCC nicht sinnvoll. Vielmehr wird das BCC mit Hilfe einer Risikostratifizierung zur Einschätzung der Rezidivierungstendenz klassifiziert.

Bei der Einteilung der Risikostufen in ein hohes und niedriges Rezidivrisiko spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Für die Einordnung des BCC in die Kategorie mit hohem Rezidivrisiko muss nur einer der in Tabelle 1-10 angeführten Faktoren zutreffen.

- Die **Lokalisation** eines BCC im Gesichts- und Kopfbereich gilt als unabhängiger Risikofaktor für ein Rezidiv. Ein hohes Rezidivrisiko liegt für Tumore in der H-Zone vor. Diese umfasst Nase, Augenlider, Augenbrauen und periorbitale Bereiche, Lippen, Kieferwinkel, Schläfe, Ohren und periaurikuläre Bereiche sowie Hände, Füße und Genitale. Ein moderates Rezidivrisiko für BCC in der M-Zone (u. a. Wange, Stirn,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unterlippe, Hals) wird von einem niedrigem Rezidivrisiko in der L-Zone (Rumpf, Extremitäten) unterschieden.

- Der **Tumordurchmesser** ist in Abhängigkeit von der Lokalisation ausschlaggebend für die Risikoeinstufung. Mit zunehmender Größe des BCC steigt das Rezidivrisiko.
- Ein erhöhtes Risiko eines Lokalrezidivs besteht zudem nach einem **vorherigen Rezidiv** und in Arealen, die mit **ionisierender Strahlung** behandelt wurden.
- Die **Unterscheidung der Subtypen** des klinisch und histopathologisch sehr vielfältigen BCC ist ebenfalls ausschlaggebend. Als aggressive Formen werden sklerodermiforme, infiltrative, metatypische und mikronoduläre Subtypen eingestuft. Diese sind aufgrund des destruktiven Tiefenwachstums und der subklinischen Ausdehnung, sowie höherer lokaler Rezidivraten deutlich schwieriger zu behandeln.
- Ein **perineurales Wachstum** des BCC geht ebenfalls mit einem hohen Rezidivrisiko einher.

Tabelle 1-10: Einteilung der Rezidivrisikostufen bei Basalzellkarzinomen

	<b>Hohes Rezidivrisiko</b>	<b>Niedriges Rezidivrisiko</b>
<b>Horizontaler Tumordurchmesser und Lokalisation<sup>a</sup></b>	H-Zone $\geq$ 6 mm M-Zone $\geq$ 10 mm L-Zone $\geq$ 20 mm	H-Zone < 6 mm M-Zone < 10 mm L-Zone < 20 mm
<b>Begrenzung</b>	schlecht definiert	gut definiert
<b>Lokalrezidiv</b>	ja	nein
<b>Tumor auf Radioderm</b>	ja	nein
<b>(Histologischer) Subtyp</b>	sklerodermiform infiltrativ metatypisch mikronodulär	nodulär superfiziell adenoid trabekulär infundibulozystisch zystisch fibroepithelial
<b>Perineurales Wachstum</b>	ja	nein
<p>a: H-Zone: „zentrales“ Gesicht - Augenlider, Augenbrauen, periorbitale Bereiche, Nase, Oberlippe, Kieferwinkelregion, prä- und postaurikuläre Bereiche, Ohren, Schläfen, Genitale, Hände, Füße; M-Zone: Wangen, Stirn, Kinn, Unterlippe, Kapillitium, Hals, prätibiale Bereiche; L-Zone: Rumpf, Extremitäten</p>		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gemäß dem neuen hier zur Bewertung stehenden AWG ist Cemiplimab (LIBTAYO®) als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, indiziert. Für die relevante Patientenpopulation ist daher gemäß vorstehenden Ausführungen zum derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnis in Deutschland keine Therapiemöglichkeit mit ausreichender Evidenz empfohlen.

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

Patienten mit fortgeschrittenem BCC (*advanced BCC*, aBCC) weisen äußerlich sichtbare Tumore und Ulzerationen von verschiedenem Ausmaß auf. Hautirritationen, Jucken, Blutungen und Schmerzen können damit einhergehen. Das den Tumor charakterisierende destruierende Tiefenwachstum führt bei fortgeschrittener Erkrankung neben dem Funktionsverlust der Strukturen, oftmals zu schweren Entstellungen. Dies hat beim BCC, besonders durch die häufige Lokalisation an Kopf und Hals, einen starken Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen. Nicht nur die physischen Einschränkungen, sondern auch die aus den großen Ulzerationen und Entstellungen resultierenden psychologischen und psychosozialen Auswirkungen sind für die Betroffenen groß.

Die als einzige zielgerichtete Therapie bei Kontraindikation einer kurativen Operation oder Strahlentherapie zugelassenen HHI Sonidegib und Vismodegib zeigen nicht bei allen Patienten ein gutes Ansprechen bzw. eine gute Verträglichkeit. Dies führt bei einem weiteren Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten starker Nebenwirkungen zum Absetzen der Therapie mit HHI. Die Abbruchraten aufgrund von Krankheitsprogression und Nebenwirkungen unter Therapie mit HHI beliefen sich in den Zulassungsstudien BOLT (Sonidegib, laBCC) und ERIVANCE (Vismodegib, laBCC und mBCC) nach einer Studienlaufzeit von 18,5 bzw. 20,5 Monaten auf 39,3 % und 43,7 % bei einer medianen Behandlungsdauer von 8,9 bzw. ca. 10 Monaten. Zum Datenschnitt der Vismodegib-Studie 39 Monate nach Rekrutierung hatten 49,1 % der Patienten mit aBCC die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen und Krankheitsprogression abgebrochen. Um die unter Therapie mit HHI auftretenden Nebenwirkungen gering zu halten, wird in vielen deutschen Kliniken das Therapiemanagement durch den Einsatz von Therapiepausen variiert.

Für Patienten mit aBCC waren bisher nach Therapie mit einem HHI alle lokalen Therapiemaßnahmen und aktiven, evidenzbasierten, medikamentösen Therapieoptionen ausgeschöpft. Die Möglichkeit eines Wechsels des Wirkmechanismus einer zugelassenen, zielgerichteten Therapie bestand bisher nicht. Es blieben im Rahmen von BSC medikamentöse

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität. Die Schmerzen und Wunden wurden therapiert, mögliche Verfahren gegen den Funktionsverlust sowie psychologische Betreuung kamen zum Einsatz. Wie auch schon bei den Nutzenbewertungsverfahren von Vismodegib festgestellt, sind Spontanremissionen unter BSC nicht bekannt. So besteht ohne weitere kausale medikamentöse Therapiealternative für die Betroffenen unter BSC keine Aussicht auf eine Besserung oder Heilung der Erkrankung.

Im klinischen Versorgungsalltag hat dieser hohe ungedeckte medizinische Bedarf und die fehlende Aussicht auf eine Remission unter BSC dazu geführt, dass der Einsatz von HHI auch unter nicht optimalen Bedingungen zuweilen aufrechterhalten wird. Grundsätzlich für eine wiederholte Therapie zugelassen, wurden die Wirkstoffe Sonidegib und Vismodegib in der klinischen Praxis als kausale Alternative zu BSC als Zweitlinientherapie eingesetzt.

Des Weiteren haben im klinischen Versorgungsalltag Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim aBCC bereits vor Zulassung von Cemiplimab an Bedeutung gewonnen. Die sehr hohe Mutationslast des Tumors macht das BCC zu einem guten Kandidaten für eine Immuntherapie. Laut der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) wurden sie bei Patienten, die mit HHI austherapiert sind, im klinischen Versorgungsalltag in Deutschland bereits off-label eingesetzt und die Erstattung bei den Krankenkassen angefragt. Auch die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) bestätigen, dass diese Option innerhalb der letzten Jahre zunehmend bei Krankheitsprogression trotz der Therapie mit HHI in Erwägung gezogen wird. Der verstärkte Einsatz dieser off-label Therapie im klinischen Alltag unterstreicht den hohen therapeutischen Bedarf im AWG.

Cemiplimab ist der erste für das laBCC und mBCC zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor. Mit Cemiplimab steht eine Behandlungsoption zur Verfügung, die eine weiterführende systemische Therapie nach der Behandlung mit HHI ermöglicht. Gemäß dem zugelassenen AWG ist Cemiplimab als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, oder *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (*hedgehog pathway inhibitor*, HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben, indiziert. Patienten mit aBCC zeigen bei einer Behandlung mit Cemiplimab ein signifikantes klinisches Ansprechen und eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion. Mit einem zudem günstigen Sicherheitsprofil deckt Cemiplimab den bestehenden therapeutischen Bedarf bei den fortgeschrittenen Formen des BCC.

*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)*



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	83 bis 158
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)

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			
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom ( <i>laBCC</i> oder <i>mBCC</i> ), 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	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen	83 bis 158
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	
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	74.273,51 €
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			
C	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (lokal fortgeschritten oder metastasiert) Basalzellkarzinom nach HHI Therapie	BSC	Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit laBCC oder mBCC, bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.	Patientenindividuell
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**

#### ***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
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
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
		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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<p>Andere immunvermittelte Nebenwirkungen</p> <p>(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 Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, immuntrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Keratitis, Stomatitis, Thyroiditis)</p>	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	
	<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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
<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	
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> ). a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.			

***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 (CL<sub>cr</sub> 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 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).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*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).

*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).

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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 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.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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).

**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



---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- 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.

**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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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.