

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: 20.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

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/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie auf Endpunktebene	16
Tabelle 1-8: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CLcr	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
CTx	Chemotherapie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (Hedgehog pathway inhibitor)
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin-G4
IWRS	Interaktives webbasiertes Dialogsystem (interactive web response system)
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)
laCSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)
mCSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
nab	Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound)
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PK	Pharmakokinetisch
Q3w	Alle drei Wochen (quaque 3 weeks)
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (severe cutaneous adverse reaction)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TPC	Treatment of Physician's Choice
TPS	Tumor proportion score
ULN	Obere Normgrenze (Upper Limit of Normal)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 D-10785 Berlin

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC)
Anschrift:	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

Wirkstoff:	Cemiplimab
Handelsname:	LIBTAYO®
ATC-Code:	L01FF06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	43917
Pharmazentralnummer (PZN)	14350100
ICD-10-GM-Code	C34 Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
Alpha-ID	I24593, I30011, I30013, I30019, I30022, I105747

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^a
LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC 	24.03.2023	E
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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (<i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i> , mCSCC, oder <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> , laCSCC), 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 ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC. 	21.06.2021
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
LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	18.11.2022

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Teilpopulation a: Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 %: <ul style="list-style-type: none"> • Atezolizumab als Monotherapie oder • Cemiplimab als Monotherapie oder • <u>Pembrolizumab als Monotherapie</u> oder • Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder • Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder • Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		Teilpopulation b: Patienten mit PD-L1-Expression 1 - 49 %: <ul style="list-style-type: none"> • Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder • <u>Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie)</u> oder • <u>Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie)</u>
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 25. November 2021 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-319 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Der im Beratungsgespräch definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) liegt die veraltete deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie zugrunde. Zum 11. November 2022 wurde eine neue Version veröffentlicht. Die aktualisierten Therapieempfehlungen haben maßgeblich Einfluss auf das Kriterium 4 der ZVT-Bestimmung. Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH leitet daher unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms die ZVT für das vorliegenden Dossier neu ab und weicht dabei vom Beratungsgespräch ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation a: Für Patienten mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen im Anwendungsgebiet (AWG) von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie (CTx) leitet sich die folgende ZVT, welche alle in der S3-Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen berücksichtigt, ab:

- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab (*nanoparticle albumin bound*)-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Teilpopulation b: Für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen im AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx leitet sich die folgende ZVT ab, welche von den in der S3-Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen nur die drei Therapieoptionen mit Zusatznutzen im AWG berücksichtigt:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

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)

Für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer, NSCLC*), das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK-, oder ROS1-Aberrationen aufweist, wobei die Behandlung bestimmt ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patienten mit metastasiertem NSCLC, liegt gegenüber den ZVT ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, basierend auf den adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher vor.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx im vorliegenden AWG steht die klinische Studie R2810-ONC-16113 zur Verfügung. Beim nutzenbewertungsrelevanten Teil 2 der Studie handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie an Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch gesicherter Diagnose eines lokal fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB oder IIIC), die für eine definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kamen, oder eines metastasierten NSCLC (Stadium IV). Die Studie R2810-ONC-16113 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Randomisierung und Gruppeneinteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-16113 adäquat und verdeckt mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (*interactive web response system, IWRS*). Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren hinsichtlich der Zuteilung zu Cemiplimab oder Placebo verblindet.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses schränkte die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) die Label-Population von Cemiplimab im vorliegenden AWG auf Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 1 % der Tumorzellen ein. Zur Nutzenbewertung von Cemiplimab/CTx werden für Teilpopulation a, wie vom G-BA festgelegt Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % berücksichtigt, während Teilpopulation b auf Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % eingegrenzt wird. Weder für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilpopulation a noch für Teilpopulation b liegen direkt vergleichende Studien gegenüber der jeweiligen ZVT vor. Aus diesem Grund wurden zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG vier adjustierte indirekte Vergleiche zwischen Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx auf Basis der Studie R2810-ONC-16113 (Datenschnitt 14. Juni 2022) und der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie bzw. der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx über den Brückenkomparator CTx für folgende Teilpopulationen des Full Analysis Set (FAS) durchgeführt:

Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurde für Teilpopulation a (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) für Patienten mit einer nicht-plattenepithelialen Histologie (Teilpopulation a1) eine Meta-Analyse der Studien KEYNOTE 024 (Datenschnitt 09. Mai 2016) und KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab als Monotherapie wurde für Teilpopulation a für Patienten mit einer plattenepithelialen Histologie (Teilpopulation a2) die Studie KEYNOTE 042 (Datenschnitt 26. Februar 2018) herangezogen. Die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 sind hinreichend ähnlich zur Studie R2810-ONC-16113, um einen interpretierbaren adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen. Für die Studien KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 standen für die Teilpopulation a Daten aus Dossiers des Herstellers zur Verfügung, so dass diese zur Durchführung der adjustierten indirekten Vergleiche herangezogen wurden. Unterschiede in der Verblindung der am indirekten Vergleich beteiligten KEYNOTE-Studien führen dazu, dass lediglich das Gesamtüberleben (OS) als unverzerrt genug betrachtet werden kann, um zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden zu können.

Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx wurde für Teilpopulation b (PD-L1-Expression 1 - 49 %) für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b1) die Studie KEYNOTE 189 (Datenschnitt 08. November 2017) herangezogen. Für den adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der ZVT Pembrolizumab in Kombination mit platinbasierter CTx wurde für Teilpopulation b für Patienten mit plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b2) die Studie KEYNOTE 407 (Datenschnitt 03. April 2018) herangezogen. Die Studien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407 sind hinreichend ähnlich zur Studie R2810-ONC-16113, um einen interpretierbaren adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen. Sowohl für die Studie KEYNOTE 189 als auch die Studie KEYNOTE 407 standen für die Teilpopulation b keine Daten aus den Dossiers des Herstellers für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % zur Verfügung. Daher wurden die Daten für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie aus den Publikationen Gandhi 2018 und Rodríguez-Abreu 2021 und für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie aus den Publikationen Paz-Ares 2018 und Paz-Ares 2020 für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher herangezogen. Da aus den Populationen keine Daten zu Time-to-Event-Analysen für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit vorlagen, wurde lediglich der Endpunkt OS zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien sind methodisch hochwertige RCT. Es handelt sich um Zulassungsstudien, für die das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird. Für den jeweiligen adjustierten indirekten Vergleich sind die Studien hinreichend gut geeignet. Die Abweichungen hinsichtlich der Baseline Charakteristika haben nicht das Ausmaß, dass ein adjustierter indirekter Vergleich nicht angemessen wäre. Dementsprechend wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen aufgrund der weitgehend homogenen Verteilung der Patientencharakteristika der vier Studien als gesichert erachtet. Da einem adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit der vier adjustierten indirekten Vergleiche auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, wird gegenüber der ZVT, basierend auf den im Dossier vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichen, bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen 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/CTx vs. Pembrolizumab-Monotherapie auf Endpunktebene

Endpunkt	Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI]	Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %-KI] ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 (Teilpopulation a1 mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC)				
Mortalität				
OS	0,34 [0,16; 0,70]	0,79 [0,58; 1,09]	0,43 [0,19; 0,94]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 48 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx. Der indirekte Vergleich beruht für die Meta-Analyse von KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 165 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 160 Patienten unter platinbasierter CTx ^{b,c} .				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab- Monotherapie vs. CTx HR [95 %-KI]	Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab- Monotherapie HR [95 %KI] ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 042 (Teilpopulation a2 mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC)				
Mortalität				
OS	0,71 [0,36; 1,40]	0,60 [0,39; 0,94]	1,18 [0,52; 2,66]	Kein Zusatznutzen
<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 35 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 21 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 042 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie auf 57 Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie und 63 Patienten unter platinbasierter CTx^d.</p>				
<p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al.</p> <p>b: Aus der Studie KEYNOTE 024 wurde für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed oder Cisplatin und Pemetrexed durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>c: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie die Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>d: Aus der Studie KEYNOTE 042 wurden für den indirekten Vergleich die Teilpopulation mit einem Plattenepithelkarzinom, einer Teilpopulation mit einem TPS ≥ 50 % im metastasierenden Stadium der Erkrankung, sowie die Patienten, für die vor Randomisierung eine Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel durch den Prüfarzt festgelegt wurde, herangezogen. Zusätzlich wird der indirekte Vergleich auf Basis der TPC Survey Population (Befragung der Prüfarzte zur Therapieentscheidung für Carboplatin) dargestellt.</p> <p>CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPC: Treatment of Physician's Choice; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx auf Endpunktebene

Endpunkt	Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 189 (Teilpopulation b1 mit PD-L1-Expression 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie des NSCLC)				
Mortalität				
OS	0,53 [0,29; 1,00]	0,55 [0,34; 0,90] ^b	0,97 [0,44; 2,14]	Kein Zusatznutzen
		0,66 [0,46; 0,96] ^c	0,81 [0,39; 1,67]	
<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 53 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 22 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 189 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie auf 162 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 88 Patienten unter Placebo/CTx^d.</p>				
Indirekter Vergleich R2810-ONC-16113 vs. KEYNOTE 407 (Teilpopulation b2 mit (PD-L1-Expression 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie des NSCLC)				
Mortalität				
OS	0,48 [0,26; 0,87]	0,57 [0,36; 0,90] ^e	0,84 [0,39; 1,79]	Kein Zusatznutzen
		0,59 [0,42; 0,84] ^f	0,81 [0,40; 1,62]	
<p>Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für R2810-ONC-16113 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 49 Patienten unter Cemiplimab/CTx und 23 Patienten unter Placebo/CTx.</p> <p>Der indirekte Vergleich beruht für KEYNOTE 407 in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie auf 157 Patienten unter Pembrolizumab/CTx und 153 Patienten unter Placebo/CTx^g.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Cemiplimab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Pembrolizumab/CTx vs. Placebo/CTx HR [95 %-KI]	Cemiplimab/CTx vs. Pembrolizumab/CTx HR [95 %-KI] ^a	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
<p>a: Indirekter Vergleich nach Bucher et al. b: Daten der Publikation von Gandhi et al. entnommen. c: Daten der Publikation von Rodríguez-Abreu entnommen. d: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 189 (Gandhi et al. 2018, Rodríguez-Abreu et al. 2021) herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie berichten. e: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2018 entnommen. f: Daten der Publikation von Paz-Ares et al. 2020 entnommen. g: Für den adjustierten indirekten Vergleich werden zwei Publikationen zur Studie KEYNOTE 407 (Paz-Ares et al. 2018, Paz-Ares et al. 2020) herangezogen, die Ergebnisse für den Endpunkt OS für die relevante Teilpopulation mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie berichten. CTx: Platinbasierte Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSCLC: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1</p>				

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation a1) ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx gegenüber Pembrolizumab in Monotherapie festgestellt werden. Das HR beträgt 0,43 [0,19; 0,94]. Das Ausmaß des Unterschieds entspricht auf Endpunktebene für diesen adjustierten indirekten Vergleich einem beträchtlichen Zusatznutzen. Somit liegt ein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx für Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor. Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 024 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation a2) kein statistisch signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx gegenüber Pembrolizumab in Monotherapie festgestellt werden. Das Hazard Ratio (HR) beträgt 1,18 [0,52; 2,66]. Somit liegt kein bewertungsrelevanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx für Patienten mit einer PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor.

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Studie KEYNOTE 189 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b1) kein statistisch signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger CTx festgestellt werden. Das HR beträgt 0,97 [0,44; 2,14] in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Primärpublikation von Gandhi 2018. Somit liegt kein bewertungsrelevanter Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer Histologie in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor, obwohl der adjustierte indirekte Vergleich einen numerischen Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx aufweist.

Für den patientenrelevanten Endpunkt OS kann im Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 407 für die Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie (Teilpopulation b2) kein signifikanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx gegenüber Pembrolizumab in Kombination mit platinhaltiger CTx festgestellt werden. Das HR beträgt 0,84 [0,39; 1,79] in der Primärpublikation von Paz-Ares 2018. Somit liegt kein bewertungsrelevanter Unterschied für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx für Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % und plattenepithelialer Histologie gegenüber der ZVT in der Zusatznutzenkategorie Mortalität vor, obwohl der adjustierte indirekte Vergleich einen numerischen Vorteil für Cemiplimab in Kombination mit platinhaltiger CTx aufweist.

Es sind für keine Teilpopulation Endpunkte aus den patientenrelevanten Nutzenbewertungskategorien Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit für einen unverzerrten adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzen verfügbar.

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 ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % 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 in Kombination mit platinbasierter CTx für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK-, oder ROS1-Aberrationen aufweist, wobei die Behandlung bestimmt ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder Patienten mit metastasiertem NSCLC, sind die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche zwischen R2810-ONC-16113 und KEYNOTE 024, KEYNOTE 042, KEYNOTE 187 und KEYNOTE 407 zu berücksichtigen.

In der patientenrelevanten Kategorie OS finden sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab im Vergleich zu Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und numerische Vorteile für Cemiplimab bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von 1 - 49 % unabhängig von der Histologie im Vergleich zu Pembrolizumab in Kombination mit CTx. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte liegen keine Daten vor, die zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden können.

Für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und nicht-plattenepithelialer Histologie zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich zwischen R2810-ONC-16113 und der Meta-Analyse aus KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 hinsichtlich des primären Studienendpunktes OS ein statistisch signifikanter Vorteil beträchtlichen Ausmaßes zugunsten von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx. Für die weiteren Teilpopulationen ergab sich kein bewertungsrelevanter Vorteil für eine der Therapien. In den adjustierten indirekten Vergleichen für Patienten mit PD-L1-Expression von 1 - 49 % und nicht-plattenepithelialer sowie plattenepithelialer Histologie zeigten sich numerische Vorteile zugunsten von Cemiplimab hinsichtlich des Endpunkts OS. Lediglich im adjustierten indirekten Vergleich für Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % und plattenepithelialer Histologie zeigte sich kein Vorteil für Cemiplimab. Allerdings beruht dieser Vergleich auf den Teilpopulationen mit den wenigsten Patienten. Da OS unzweifelhaft der bedeutendste Endpunkt in onkologischen Studien ist und weitere Endpunkte nicht bewertbar waren, ergibt sich somit in der Gesamtschau ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx gegenüber Pembrolizumab in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.

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 (LIBTAYO®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % 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 ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Es entsteht primär in der Lunge als epitheliales Malignom. Beim Lungenkarzinom handelt es sich mit 15,8 % bei Frauen um die zweithäufigste und mit 22,8 % bei Männern um die mit Abstand häufigste Krebstodesursache in Deutschland. Für das Jahr 2022 prognostizierte das Robert Koch-Institut die Anzahl der Neuerkrankungen auf 25.000 bei Frauen und 34.700 bei Männern.

Das NSCLC, als eine der histologischen Hauptformen des Lungenkarzinoms, tritt mit ca. 80 - 85 % am häufigsten auf und kann in weitere histologische Subtypen unterteilt werden. Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen und bestimmte Aberrationen sind für den jeweiligen Subtyp charakteristisch. Bei Patienten ohne Nachweis therapeutisch relevanter genetischer Aberrationen ist die PD-L1-Expression für die Abschätzung des Therapieerfolgs von hoher prädiktiver Bedeutsamkeit und soll vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie bestimmt werden.

Zudem ist die Stadieneinteilung beim NSCLC entscheidend für die prognostische Abschätzung und die Festlegung der am besten geeigneten Therapiestrategie. Fortgeschrittene Tumorstadien sind in der Regel inoperabel (ab Stadium IIIB) und potenziell lebensbedrohlich. Im metastasierten Stadium IVB lag die mediane Überlebenszeit noch vor wenigen Jahren bei nur 8 bis 12 Monaten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze verbessert. 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 Programmed cell death protein-1 (PD-1) oder PD-L1, bei fortgeschrittenem NSCLC. Mit den neuen zielgerichteten Therapien ist eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit zu beobachten. Allerdings handelt es sich trotz der Einführung neuer Behandlungsansätze beim Lungenkarzinom weiterhin um die häufigste Krebstodesursache weltweit.

Es besteht daher nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. Mit der Kombinationstherapie aus Cemiplimab und platinbasierter CTx steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit nachweislich PD-L1-positiven Tumoren und unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie zur Verfügung. In Deutschland ist gegenwärtig für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB/C) neben Cemiplimab als Mono- und Kombinationstherapie kein anderes Immunonkologikum zugelassen. Zudem sind durch die Zulassung die CTx für die Kombination mit Cemiplimab nicht eingeschränkt. Dies ermöglicht in der klinischen Praxis eine geeignete, patientenindividuelle Kombinationstherapie aus Cemiplimab und platinbasierter CTx.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	6.717 - 8.869

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Gesamtschau: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	6.717 - 8.869
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.614 - 3.451

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	727 - 960
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Erwachsene Patienten lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem mit nicht-plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in 1 - 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	2.542 - 3.356
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in 1 - 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	834 - 1.102
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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	87.896,97 € - 105.371,24 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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 ^a	Kurzbezeichnung			
PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen				
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab als Monotherapie	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	94.028,86 € - 94.645,89 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + (nab-)Paclitaxel	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	101.160,61 € - 106.815,37 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Platin-Chemotherapie	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	115.929,23 € - 117.338,20 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Atezolizumab als Monotherapie	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	69.023,41 € - 73.464,85 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	113.647,78 € - 157.724,92 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + (nab-)Paclitaxel	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	75.538,13 € - 90.747,07 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Cemiplimab als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	82.678,93 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + platinbasierter Chemotherapie	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	132.359,96 € - 133.046,18 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen				
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + (nab-)Paclitaxel	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	101.160,61 € - 106.815,37 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Platin-Chemotherapie	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	115.929,23 € - 117.338,20 €
E	Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + platinbasierter Chemotherapie	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	132.359,96 € - 133.046,18 €
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® mit Stand März 2023 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 und Art der Anwendung

PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC

Patienten mit NSCLC sollten auf der Grundlage der Tumorexpression von PD-L1, bestätigt durch einen validierten Test, für die Behandlung beurteilt werden (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 1-14 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-14 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung		Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 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 ≥ 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		
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten	
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	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 ^a	Schweregrad ^b	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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, Immuntrombozytopenie, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Pruritis, Keratitis, immunvermittelte Gastritis und Stomatitis)	<ul style="list-style-type: none"> - Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen) - Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 - Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4 - Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 - Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) - Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich 	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion^a			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<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> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; ULN: obere Normgrenze (<i>upper limit of normal</i>).</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. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Richtlinien für immunvermittelte Nebenwirkungen gelten für Cemiplimab, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus 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. Ein Hyperthyroidismus 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, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Nicht-infektiöse Zystitis wurde bei anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren berichtet.

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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 ≥ 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 (≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet (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
- im Kühlschrank bei 2°C - 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 - 8°C).

Nicht einfrieren.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 HandhabungZubereitung 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.