

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Neben Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in Deutschland zugelassene Immunonkologika für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD28	Cluster of Differentiation 28
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor)
IgG4	Immunglobulin-G4
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)
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PD-L2	Programmed cell death ligand 2
PZN	Pharmazentralnummer
ROS1	C-Ros Onkogen 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
T-Zellen	T-Lymphozyten
TPS	Tumor proportion score

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cemiplimab
Handelsname:	LIBTAYO®
ATC-Code:	L01FF06

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14350100	EU/1/19/1376/001	350 mg	1 Durchstechflasche mit 7 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (350 mg Cemiplimab in 7 ml Lösung)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Wirkmechanismus von Cemiplimab

Cemiplimab (LIBTAYO®) gehört zur pharmakologischen Klasse der Immunonkologika. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin-G4 (IgG4), der an den Programmed cell death protein-1 (PD-1)-Rezeptor der T-Lymphozyten (T-Zellen) bindet und dessen Interaktion mit seinen Liganden 1 und 2 (PD-L1, PD-L2) auf der Oberfläche von Tumorzellen blockiert. Auf diese Weise wirkt Cemiplimab der PD-1-vermittelten Hemmung der antitumoralen Immunantwort entgegen (Sanofi 2023).

PD-1 / PD-L1 Immun-Checkpoint

Die Aufrechterhaltung eines ausgewogenen, funktionalen Immunsystems hängt in entscheidender Weise vom Zusammenwirken costimulatorischer und coinhibitorischer Moleküle ab, die die Aktivität zytotoxischer T-Zellen regulieren (Pardoll 2012; Zander 2020). Nach Aktivierung der T-Zellen sorgt eine inhibitorische Costimulation am sogenannten Immun-Checkpoint, einem Kontrollpunkt des Immunsystems, auf der Zellmembran für das Gleichgewicht zwischen Abwehrreaktionen und Autoimmunität (Zander 2020). Der PD-1-Rezeptor markiert einen solchen Checkpoint des Immunsystems. Er gehört zur Cluster of Differentiation 28 (CD28)-Immunglobulin-Superfamilie, wird auf der Membran aktivierter T-Zellen exprimiert und vermittelt die Immunsuppression (Bardhan 2016; Sankawa 2014; Topalian 2012).

Maligne Tumoren entgehen der Immunreaktion (Immunevasion) durch verschiedene Mechanismen, beispielsweise durch Herabregulierung der zellvermittelten Immunität (Toleranzinduktion), Veränderung ihrer Mikroumgebung oder durch Bindung an den PD-1-Rezeptor der aktivierten T-Zellen (Bardhan 2016; García-Pedrero 2017; Sankawa 2014; Sharma 2015). Der PD-1-Rezeptor entfaltet seine Wirkung in erster Linie im peripheren Gewebe (Pardoll 2012). Dort reguliert er die T-Zellaktivierung durch Interaktionen mit seinen immunsuppressiven Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Tumor- oder auch den umgebenden Stromazellen gebildet werden (Cogdill 2017; Topalian 2012). Nach Bindung an die Liganden inaktiviert PD-1 die T-Zellfunktion durch Unterdrückung der nachgeschalteten Signalwege der

T-Zellen und costimulatorischen Moleküle (Bardhan 2016; Hui 2017). Darüber hinaus inhibiert der PD-1 / PD-L1 / PD-L2-Komplex die T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Die Expression von PD-L1 in malignen Tumoren markiert somit einen fundamentalen Mechanismus der Umgehung von antitumoralen Immunantworten (Abbildung 2-1) (Carbognin 2015; Zou 2008).

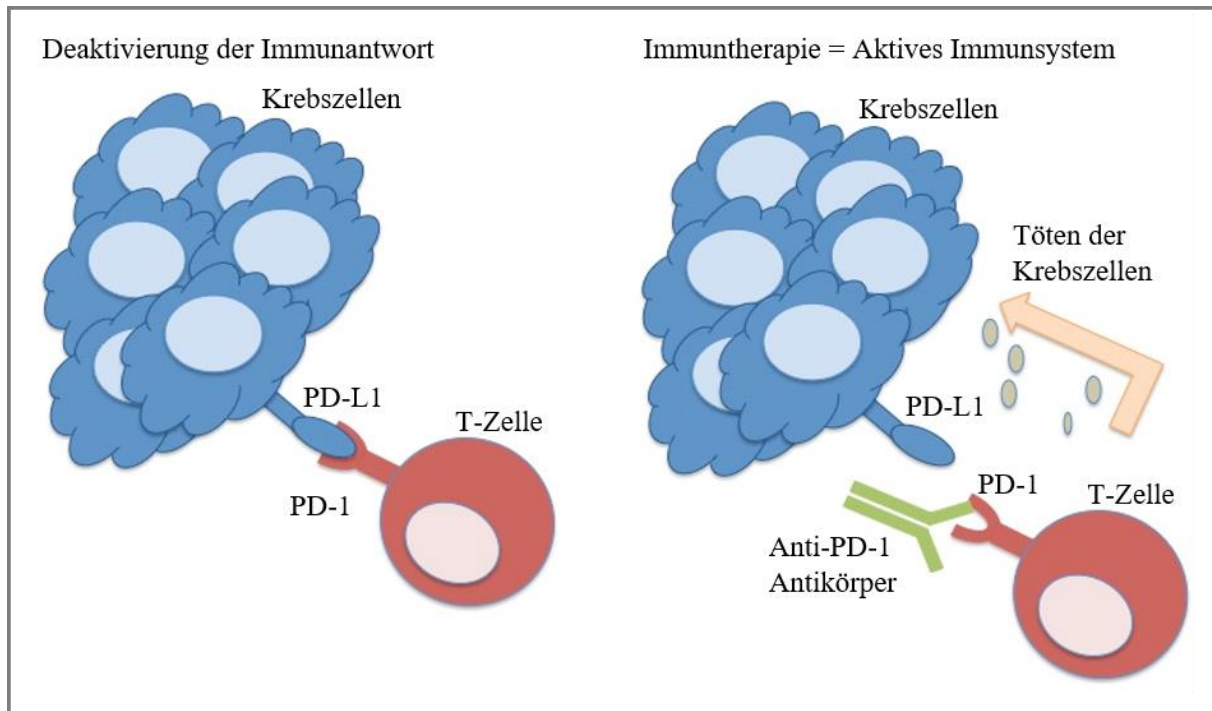


Abbildung 2-1: PD-1 / PD-L1-Signalweg in der Tumor-Mikroumgebung

Quelle: modifiziert nach Träger 2015

Immun-Checkpoint-Inhibition

Die sogenannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind spezifische Antikörper, welche die Bindung des PD-1-Rezeptors mit seinen Liganden verhindern (Abbildung 2-1) und auf diese Weise das körpereigene Immunsystem stimulieren, Krebszellen zu erkennen und zu eliminieren (Davies 2014; Sankawa 2014; Sharma 2015).

Auch wenn der Wirkmechanismus der Immun-Checkpoint-Inhibitoren das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen durch eine übermäßig starke Reaktion des Immunsystems birgt, sind schwere Nebenwirkungen mit Grad 3 oder 4 der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) beim Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren eher selten und in den meisten Fällen reversibel (Davies 2014; Postow 2015; Sharma 2015; Spain 2016; Wang 2017).

Die immunonkologischen Wirkstoffe gegen PD-1 oder PD-L1 zeichnen sich insbesondere im Vergleich zu den Antikörpern gegen Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) durch ein besseres Verträglichkeitsprofil aus (Davies 2014; Wang 2017). So sind PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren ein wirksamer und gut verträglicher Ansatz zur Stimulierung der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Immunantwort und insbesondere Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung können von der Immuntherapie profitieren (Ghirelli 2013; Grimm 2017; Postow 2015).

Der Einsatz von Immunonkologika beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale bösartige Neubildungen (Malignome). Es werden kleinzellige (*small cell lung cancer*, SCLC) von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) unterschieden. Wichtigster Risikofaktor ist das Rauchen. Die Pathogenese beim NSCLC umfasst einen komplexen, stufenförmigen Prozess basierend auf der Akkumulation veränderter Moleküle und der Deregulierung von Signalübertragungswegen durch genetische Aberrationen (DGHO 2022). Neben einer hohen Mutationslast spielt beim NSCLC auch die Interaktion der Tumorzellen mit dem Immunsystem in der Tumor-Mikroumgebung eine bedeutende Rolle. Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien hervorgehoben (ASCO 2022; AWMF 2022; DGHO 2022; ESMO 2023; NCCN 2023). Hierbei ist die PD-L1-Expression ein wichtiger prädiktiver immunhistochemischer Marker für die Therapieentscheidung (Evans 2018). Im metastasierten Erkrankungsstadium des NSCLC sind in Deutschland für die Erstlinie neben Cemiplimab die Immunonkologika Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab sowie Tremelimumab und Durvalumab zugelassen (siehe Tabelle 2-3) (AstraZeneca 2023a, 2023b; BMS 2022a, 2022b; MSD 2022; Roche 2023). Für die palliative Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC ist Cemiplimab als Mono- und Kombinationstherapie aktuell das einzig zugelassene Immunonkologikum in Deutschland.

Tabelle 2-3: Neben Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in Deutschland zugelassene Immunonkologika für die Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC

Handelsname	Wirkstoff	Anwendungsgebiet
IMFINZI®	Durvalumab (anti-PD-L1 Antikörper)	In Kombination mit Tremelimumab und einer platinbasierten Chemotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen (AstraZeneca 2023a)
KEYTRUDA®	Pembrolizumab (anti-PD-1 Antikörper)	Als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (<i>Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %</i>) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (MSD 2022)
		In Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen (MSD 2022)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Handelsname	Wirkstoff	Anwendungsgebiet
		In Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen (MSD 2022)
Tecentriq®	Atezolizumab (anti-PD-L1 Antikörper)	In Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie (Roche 2023)
		In Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit nicht-plattenepithelialer Histologie bei erwachsenen Patienten, die keine EGFR-Mutationen und kein ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom haben (Roche 2023)
		Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen aufweisen und die keine EGFR-Mutationen oder ein ALK-positives nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom haben (Roche 2023)
Tremelimumab AstraZeneca	Tremelimumab (anti-CTLA-4 Antikörper)	In Kombination mit Durvalumab und einer platinbasierten Chemotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen (AstraZeneca 2023b)
OPDIVO®	Nivolumab (anti-PD-1 Antikörper)	In Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen (BMS 2022a)
YERVOY®	Ipilimumab (anti-CTLA-4 Antikörper)	In Kombination mit Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen (BMS 2022b)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Handelsname	Wirkstoff	Anwendungsgebiet
LIBTAYO®	Cemiplimab (anti-PD-1 Antikörper)	Als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, 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 nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (Sanofi 2023)
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TPS:Tumor proportion score</p>		

Durch Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie wird nun unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie das Therapiespektrum der Immunonkologika durch eine zusätzliche **Kombinationstherapie** erweitert. Cemiplimab 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 (Sanofi 2023).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder • Patienten mit metastasiertem NSCLC. 	nein	24.03.2023	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von LIBTAYO[®] entnommen (Sanofi 2023).

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en>).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: 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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-5 wurden der deutschen Fachinformation von LIBTAYO[®] entnommen (Sanofi 2023).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Herstellerinformationen zum Arzneimittel (März 2023) basieren auf der deutschen Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2023).

Zu Abschnitt 2.1.2 (Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels) erfolgte eine orientierende Literaturrecherche im Internet unter Verwendung relevanter Schlagwörter in der MEDLINE-Datenbank mittels PubMed und über Suchmaschinen, z. B. Google.

Weitere Informationen zu dem zu bewertenden Arzneimittel wurden dem European Public Assessment Report (EPAR) der EMA (EMA 2023) und den Internetseiten der Europäischen Kommission (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) (<https://www.ema.europa.eu/en>) entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022. *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline*. *Journal of Clinical Oncology* 40 (28), S. 3323–3343.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.1 – Dezember 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
3. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) 2023a. *Fachinformation IMFINZI® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Januar 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.04.2023.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. AstraZeneca GmbH (AstraZeneca) 2023b. *Fachinformation Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Februar 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 16.04.2023.
5. Bardhan K., Anagnostou T. und Boussiotis V. A. 2016. *The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation*. *Frontiers in Immunology* 7 (n.a.), S. 550.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
8. Carbognin L., Pilotto S., Milella M. et al. 2015. *Differential Activity of Nivolumab, Pembrolizumab and MPDL3280A according to the Tumor Expression of Programmed Death-Ligand-1 (PD-L1): Sensitivity Analysis of Trials in Melanoma, Lung and Genitourinary Cancers*. *PloS one* 10 (6), S. e0130142.
9. Cogdill A. P., Andrews M. C. und Wargo J. A. 2017. *Hallmarks of response to immune checkpoint blockade*. *British journal of cancer* 117 (1), S. 1–7.
10. Davies M. 2014. *New modalities of cancer treatment for NSCLC: focus on immunotherapy*. *Cancer management and research* 6 (n.a.), S. 63–75.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2022. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): November 2022*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 15.03.2023.
12. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0028*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>, abgerufen am: 18.04.2023.
13. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023. *Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/lung-and-chest-tumours/non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer>, abgerufen am: 15.03.2023.
14. Evans M., O'Sullivan B., Smith M. et al. 2018. *Predictive markers for anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small cell lung cancer-where are we?* *Translational lung cancer research* 7 (6), S. 682–690.
15. García-Pedrero J. M., Martínez-Cambor P., Diaz-Coto S. et al. 2017. *Tumor programmed cell death ligand 1 expression correlates with nodal metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck*. *Journal of the American Academy of Dermatology* 77 (3), S. 527–533.

16. Ghirelli C. und Hagemann T. 2013. *Targeting immunosuppression for cancer therapy*. The Journal of clinical investigation 123 (6), S. 2355–2357.
17. Grimm M.-O. 2017. *Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasenkarzinom*. Uro-News 21 (1), S. 28–31.
18. Hui E., Cheung J., Zhu J. et al. 2017. *T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition*. Science (New York, N.Y.) 355 (6332), S. 1428–1433.
19. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2022. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 2.2023*. Verfügbar unter: www.nccn.org, abgerufen am: 15.03.2023.
21. Pardoll D. M. 2012. *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nature reviews. Cancer 12 (4), S. 252–264.
22. Postow M. A., Callahan M. K. und Wolchok J. D. 2015. *Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy*. Journal of clinical oncology 33 (17), S. 1974–1982.
23. Roche Pharma AG (Roche) 2023. *Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg: Stand Februar 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
24. Sankawa Y. 2014. *Das Immunsystem-wie entsteht antitumorale Immunität?* Oncology Research and Treatment 37 (Suppl. 4), S. 2–5.
25. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.
26. Sharma P. und Allison J. P. 2015. *Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential*. Cell 161 (2), S. 205–214.
27. Spain L., Diem S. und Larkin J. 2016. *Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors*. Cancer treatment reviews 44 (n.a.), S. 51–60.
28. Topalian S. L., Hodi F. S., Brahmer J. R. et al. 2012. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. The New England Journal of Medicine 366 (26), S. 2443–2454.
29. Träger U. 2015. *Immuntherapie - Hoffnung für unheilbar Krebskranke?* Verfügbar unter: <https://immunoblogists.wordpress.com/2015/02/11/nachrichten-analysiert-immuntherapie-hoffnung-fur-unheilbar-krebskranke/>, abgerufen am: 21.03.2023.
30. Wang P.-F., Chen Y., Song S.-Y. et al. 2017. *Immune-Related Adverse Events Associated with Anti-PD-1/PD-L1 Treatment for Malignancies: A Meta-Analysis*. Frontiers in pharmacology 8 (n.a.), S. 730.

31. Zander H., Müller-Egert S., Zwiewka M. et al. 2020. *Checkpointinhibitoren in der Tumorthherapie*. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 63 (11), S. 1322–1330.
32. Zou W. und Chen L. 2008. *Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment*. Nature reviews. Immunology 8 (6), S. 467–477.