

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: 18.04.2023

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	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	25
Tabelle 1-13: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CC	Zervixkarzinom (<i>cervical cancer</i>)
CLcr	Kreatinin-Clearance (<i>Creatinine Clearance</i>)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CTx	Chemotherapie
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HHI	Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (<i>hedgehog pathway inhibitor</i>)
HR	Hazard Ratio
IgG4	Immunglobulin-G4
KI	Konfidenzintervall
laBCC	Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i>)
laCSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (<i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
mBCC	Metastasiertes Basalzellkarzinom (<i>metastatic basal cell carcinoma</i>)
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
mCSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (<i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i>)
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
PD-1	<i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PK	pharmakokinetisch
PT	Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
q3w	alle drei Wochen
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (<i>severe cutaneous adverse reaction</i>)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Femininum verwendet. Bei Verweis auf die Fachinformation wird 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	C53: Bösartige Neubildung der Cervix uteri
Alpha-ID	I23130

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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	18.11.2022	D
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 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

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	
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ^c : – Therapie nach ärztlicher Maßgabe
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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 Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Die ZVT basiert auf dem Verfahren zu Pembrolizumab im Zervixkarzinom, Vorgangsnummer 2022-08-01-D-845</p>		

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

Am 14. Oktober 2021 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt, in dem folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) festgelegt wurden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt:
- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden im Rahmen einer klinischen Studie folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom)

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt:

- Best Supportive Care

Im Therapiegebiet des Zervixkarzinoms hat der G-BA den Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda[®]) in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1) im Beschluss vom 02.02.2023 bewertet. In seinem Beschluss hat der G-BA bei der Festlegung der ZVT für Patientinnen nach einer Erstlinienchemotherapie explizit nur Patientinnen eingeschlossen, die für eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommen und für diese Patientinnen als ZVT eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt.

Gemäß VerfO Kap. 5, § 6, Abs. 5, ist für Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse die gleiche ZVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die Festlegung der ZVT bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda[®]) erfolgte mit dem G-BA Beschluss vom 02.02.2023 und damit zu einem späteren Zeitpunkt als die Bestimmung der ZVT im AWG von Cemiplimab (LIBTAYO[®]) durch das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 am 14. Oktober 2021.

Aus den genannten Gründen folgt Sanofi der Festlegung der ZVT Therapie nach ärztlicher Maßgabe aus dem Beschluss vom 02.02.2023 für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im AWG Zervixkarzinom und weicht insoweit von der im Beratungsgespräch mit dem G-BA für Cemiplimab festgelegten ZVT begründet ab.

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 als Monotherapie liegen im Anwendungsgebiet (AWG) Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit einem rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie (CTx) nach ärztlicher Maßgabe Nachweise für einen Zusatznutzen anhand von Endpunkten in allen Kategorien der Patientenrelevanz vor. Die Ergebnisse weisen auf eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens für die betroffenen Patientinnen hin, sowie zum Teil erhebliche Verbesserungen in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Diesen positiven patientenrelevanten Ergebnissen stehen keine negativen Effekte in der Kategorie Verträglichkeit gegenüber.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im AWG liegt die klinische Zulassungsstudie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1) vor. Bei der Studie handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Die Patientinnen waren keine Kandidatinnen für eine Operation, Strahlentherapie oder Radiochemotherapie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg alle drei Wochen (q3w) oder einer CTx nach ärztlicher Maßgabe zugeteilt. Als CTx-Wirkstoffe kamen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin und Vinorelbin entsprechend internationalen Behandlungsempfehlungen in Frage.

Mit der Studie R2810-ONC-1676 steht somit eine direkt vergleichende Studie mit der vom G-BA benannten ZVT für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im AWG zur Verfügung. Die Wahl der CTx wurde vom Prüfarzt für jede Patientin vor der Randomisierung festgelegt. Da der G-BA Gemcitabin als ZVT explizit ausschloss, bleiben die Ergebnisse derjenigen Patientinnen, die vor Randomisierung einer Gemcitabin-Therapie zugeteilt wurden, im Rahmen des Nutzendossiers unberücksichtigt.

Die Zulassung von Cemiplimab erfolgte auf Basis des Studienberichts und der a priori im Statistischen Analyseplan (SAP) definierten Datenschnitte als auch aller Datenschnitte, die im Rahmen der Zulassung den Zulassungsbehörden vorgelegt wurden. Zur Bewertung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusatznutzens von Cemiplimab wurde primär der erste Datenschnitt der Studie R2810-ONC-1676 vom 04. Januar 2021 dargestellt, der einen umfassenden Datensatz aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) im Rahmen des Zulassungsprozesses eine zusätzliche Analyse mit Datenschnitt vom 04. Januar 2022 vorgelegt. Für den zusätzlichen Datenschnitt (04. Januar 2022) liegen Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrates und Nebenwirkungen vor. Da der zweite Datenschnitt die aktuellsten Analysen für die Endpunktkategorie Gesamtüberleben und Nebenwirkungen berichtet, wurden die Daten zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Weitere Endpunkte wurden für den zusätzlichen Datenschnitt (04. Januar 2022) nicht erhoben und ausgewertet. Der zusätzliche Datenschnitt wurde von der EMA nicht gefordert, die Ergebnisse im Rahmen der Zulassung aber berücksichtigt. Die Hauptanalysen zum Gesamtüberleben und zur Verträglichkeit für den zusätzlichen Datenschnitt werden daher ergänzend dargestellt. Da sich aus den weiteren Analysen kein wesentlicher Erkenntnisgewinn für die Ableitung des Zusatznutzens ergibt, werden die weiteren Analysen des zweiten Datenschnitts in Anhang 4-G dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1-7 zeigt die Ableitung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß den in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien. Für eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse siehe Modul 4.4.2.

Tabelle 1-7: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene

Nutzen-dimension/ Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität						
OS	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen
	119/196 (60,7)	12,7	131/183 (71,6)	8,0	HR 0,68 [0,53; 0,87] 0,0026	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	140/196 (71,4)	12,4	151/183 (82,5)	8,0	HR 0,63 [0,50; 0,79] 0,0001	
Morbidität						
PFS	160/196 (81,6)	2,8	165/183 (90,2)	2,9	HR 0,77 [0,62; 0,97] 0,0245	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	77/196 (39,3)	4,2	42/183 (23,0)	7,3	HR 1,64 [1,12; 2,4] 0,0110	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Schmerz	85/196 (43,4)	4,3	91/183 (49,7)	2,8	HR 0,63 [0,47; 0,86] 0,0034	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	70/196 (35,7)	7,8	82/183 (44,8)	3,0	HR 0,44 [0,31; 0,61] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Appetit- verlust	80/196 (40,8)	5,7	84/183 (45,9)	3,1	HR 0,58 [0,42; 0,80] 0,0008	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	79/196 (40,3)	10,1	74/183 (40,4)	4,4	HR 0,67 [0,48; 0,94] 0,0196	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Schmerz	52/196 (26,5)	19,2	60/183 (32,8)	6,0	HR 0,54 [0,37; 0,80] 0,0021	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	39/196 (19,9)	NE	44/183 (24,0)	11,9	HR 0,49 [0,31; 0,77] 0,0020	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	35/196 (17,9)	NE	41/183 (22,4)	10,4	HR 0,53 [0,33; 0,85] 0,0086	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Appetit- verlust	49/196 (25,0)	NE	53/183 (29,0)	9,2	HR 0,56 [0,37; 0,84] 0,0048	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	40/196 (20,4)	NE	43/183 (23,5)	11,5	HR 0,61 [0,39; 0,95] 0,0301	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Finanzielle Probleme	37/196 (18,9)	NE	36/183 (19,7)	11,5	HR 0,53 [0,33; 0,86] 0,0102	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
Physische Funktion	53/196 (27,0)	5,6	21/183 (11,5)	NE	HR 2,46 [1,46; 4,12] 0,0007	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Rollen- funktion	71/196 (36,2)	3,0	31/183 (16,9)	NE	HR 1,82 [1,18; 2,81] 0,0066	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	71/196 (36,2)	3,0	35/183 (19,1)	5,1	HR 1,61 [1,06; 2,44] 0,0254	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Soziale Funktion	69/196 (35,2)	1,8	40/183 (21,9)	4,2	HR 1,78 [1,18; 2,68] 0,0058	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	77/196 (39,3)	4,9	36/183 (19,7)	9,6	HR 1,78 [1,19; 2,65] 0,0051	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Physische Funktion	89/196 (45,4)	6,2	83/183 (45,4)	4,1	HR 0,62 [0,45; 0,85] 0,0034	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollen- funktion	91/196 (46,4)	4,3	89/183 (48,6)	2,8	HR 0,62 [0,46; 0,85] 0,0026	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	76/196 (38,8)	5,8	78/183 (42,6)	4,2	HR 0,65 [0,47; 0,91] 0,0106	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte						
Physische Funktion	31/196 (15,8)	NE	10/183 (5,5)	NE	HR 2,33 [1,13; 4,80] 0,0215	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollen- funktion	42/196 (21,4)	12,5	15/183 (8,2)	NE	HR 1,90 [1,04; 3,49] 0,0373	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte						
Physische Funktion	56/196 (28,6)	15,3	64/183 (35,0)	6,7	HR 0,49 [0,34; 0,72] 0,0003	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Rollen- funktion	54/196 (27,6)	14,3	59/183 (32,2)	8,5	HR 0,54 [0,36; 0,79] 0,0015	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	36/196 (18,4)	20,8	37/183 (20,2)	NE	HR 0,58 [0,35; 0,95] 0,0296	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	47/196 (24,0)	17,1	51/183 (27,9)	8,9	HR 0,55 [0,36; 0,84] 0,0058	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	47/196 (24,0)	20,2	53/183 (29,0)	8,0	HR 0,51 [0,33; 0,78] 0,0017	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	55/196 (28,1)	11,2	63/183 (34,4)	6,7	HR 0,52 [0,36; 0,76] 0,0006	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzen- dimension/ Endpunkt	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	Aussagesicher- heit und Ausmaß des Zusatznutzens
	n/N (%)	Median (Monate)	n/N (%)	Median (Monate)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Verträglichkeit						
Jegliche UE	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Statistisch signifikanter Vorteil, wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen
	173/195 (88,7)	0,6	152/172 (88,4)	0,2	HR 0,69 [0,55; 0,86] 0,0009	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	175/195 (89,7)	0,6	153/172 (89,0)	0,2	HR 0,69 [0,55; 0,86] 0,0009	
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
	94/195 (48,2)	7,2	87/172 (50,6)	3,6	HR 0,69 [0,52; 0,94] 0,0165	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	98/195 (50,3)	7,2	88/172 (51,2)	3,6	HR 0,69 [0,52; 0,93] 0,0157	
<p>Wenn nicht näher spezifiziert, werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (04.01.2021) dargestellt, da nicht für alle Endpunkte im 2. Datenschnitt Daten erhoben wurden.</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs: versus; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>						

Für den Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) zeigte sich bezüglich des Hazard Ratio (HR) ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab im Vergleich zur ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe für den Datenschnitt 04. Januar 2021 basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,68; 95 % Konfidenzintervall (KI) [0,53; 0,87]). Die Verringerung des Sterberisikos für Patientinnen, die Cemiplimab erhalten haben, betrug 32 % gegenüber Patientinnen im CTx-Arm. Die geschätzte mediane Überlebenszeit lag bei 12,7 Monaten für Patientinnen im Cemiplimab-Arm und bei 8 Monaten für Patientinnen im CTx-Arm. Die Überlebensrate zu Monat 12 betrug unter Cemiplimab 53,6 %, unter CTx nach ärztlicher Maßgabe 33,3 %; zu Monat 30 betrug sie 23,0 % versus 8,3 %. Der zweite, reifere Datendatenschnitt vom 04. Januar 2022 bestätigte die Überlegenheit von Cemiplimab im Vergleich zur ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe. Basierend auf dem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell ergab sich ein erheblicher Vorteil im Endpunkt OS (HR 0,63; 95 %-KI [0,50; 0,79]).

In der Analyse des Endpunkts progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS) der Studie R2810-ONC-1676 zeigte sich im Behandlungsverlauf ein statistisch signifikanter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vorteil für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,77; 95 %-KI [0,62; 0,97]), wengleich die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens mit 2,8 Monaten (Cemiplimab) bzw. 2,9 Monaten (CTx nach ärztlicher Maßgabe) in den beiden Studienarmen vergleichbar ausfiel. Der geschätzte Anteil der Patientinnen mit progressionsfreiem Überleben lag im Cemiplimab-Arm 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei 22,6 % (95 %-KI [16,8; 29,0]) und 30 Monate nach Behandlungsbeginn bei 7,1 % (95 %-KI [2,2; 16,1]). Im CTx-Arm wurde 12 Monate nach Behandlungsbeginn ein Anteil an Patientinnen ohne Krankheitsprogression von 8,1 % (95 %-KI [4,5; 13,0]) ermittelt. Da das maximale PFS im CTx-Arm lediglich 17 Monate betrug, sind vergleichende Auswertungen zu späteren Zeitpunkten im Behandlungsverlauf dieser Patientinnen nicht berechenbar. Die Studienergebnisse zum Datenschnitt 04. Januar 2021 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patientinnen im Cemiplimab-Arm gegenüber denjenigen im CTx-Arm.

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des *Quality of Life Questionnaire Core 30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer*, EORTC QLQ-C30) konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung und der Zeit bis zur Verbesserung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).

Hinsichtlich der Symptomatik Erschöpfung / Fatigue ist Cemiplimab in den betrachteten Aspekten - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung - der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe überlegen.

Hinsichtlich der Symptomatiken Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust liegt sowohl statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

Hinsichtlich der Symptomatik Dyspnoe, Obstipation und der nicht zugeordneten Domäne Finanzielle Probleme liegt statistisch signifikante Überlegenheit für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

Bei der Betrachtung der Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), konnten statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Beschleunigung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Cemiplimab nachgewiesen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für alle Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden, liegt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Cemiplimab im Vergleich zur ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor.

Die detaillierten Ergebnisse der einzelnen Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität sind in Tabelle 1-7 dargestellt.

Für den Verträglichkeitsendpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)-Grad ≥ 3) zeigte sich bezüglich des HR ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab im Vergleich zur ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe für den Datenschnitt 04. Januar 2021 basierend auf dem Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,69; 95 %-KI [0,52; 0,94]). In den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigte sich weder ein geringerer noch größerer Nutzen von Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe. Bei der Betrachtung der Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und des bevorzugten Begriffs (*preferred term*, PT), welche nicht gesondert zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, zeigte sich in der Gesamtschau ein vorteilhaftes Bild für Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Ja (Hinweis für einen erheblichen 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Für Cemiplimab im Anwendungsgebiet erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ergibt sich basierend auf der randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1) gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe insgesamt ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

Der insgesamt erhebliche Zusatznutzen von Cemiplimab begründet sich darin, dass in allen Kategorien der Patientenrelevanz, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe vorliegen, die zum Teil das Ausmaß eines erheblichen Zusatznutzens erreichen, siehe Tabelle 1-7. Darüber hinaus zeigte sich in keinem Aspekt der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der SOC und PT übergreifenden Sicherheit und Verträglichkeit ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für alle Patientinnen auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse), wobei die Gesamtpopulation keine Patientinnen enthält, die vor der Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden.

Subgruppeneffekte werden gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Modul 4 dargestellt, jedoch konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden. Somit werden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend zeigen sich statistisch signifikante Vorteile im primären Studienendpunkt Gesamtüberleben und im sekundären Studienendpunkt progressionsfreies Überleben sowie zum Teil erhebliche statistisch signifikante Vorteile in den Bereichen Morbidität, dem Erhalt und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. In der Gesamtschau ergibt sich demnach unter Berücksichtigung dieser Vorteile sowie des bekannten und vorteilhaften Verträglichkeitsprofils von Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen.

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

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

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

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Das Zervixkarzinom ist eine maligne Erkrankung des Gebärmutterhalses, bei der die Überlebensrate im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stark sinkt. Die Hauptursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist eine chronische Infektion mit Humanen Papillomviren. Patientinnen, insbesondere in späteren Stadien, leiden unter seelischen und körperlichen Belastungen, wie einer Blasen- oder Darmschwäche, einem künstlichen Ausgang oder einem veränderten sexuellen Empfinden. Da die Erkrankung am häufigsten bei vergleichsweise jungen Frauen zwischen 35 und 59 Jahren auftritt, die typischerweise aktiv am beruflichen und sozialen Leben teilnehmen, wird ihre Lebensqualität durch körperliche und seelische Belastungen in Folge des Auftretens eines Zervixkarzinoms dramatisch reduziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim rezidiviertem bzw. metastasiertem Zervixkarzinom im Union for International Cancer Control (UICC)-Stadium IV, welches dem AWG von Cemiplimab entspricht, beträgt außerdem lediglich noch ca. 22 %.

Ziel der Behandlung im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ist daher eine palliative Versorgung mit Therapieoptionen, welche eine Reduktion tumorbedingter Symptome, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit umfasst.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht die erste zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die spezifisch für die Behandlungssituation eines rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist.

Cemiplimab führt über eine Blockade des Immuncheckpoints PD-1 / PD-L1 zu einer Aktivierung zytotoxischer Zellen und damit einer Steigerung ihrer antitumoralen Wirkung. So konnte unter der Behandlung mit Cemiplimab anhand einer direkt vergleichenden Studie gegenüber einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe in allen patientenrelevanten Kategorien der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Nebenwirkungen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil gezeigt werden.

Für die bisherigen medikamentösen Mono- und Kombinationstherapien für die Zweitlinienbehandlung des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms gibt es bislang keine Daten aus RCTs im vorliegenden AWG. So werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder als weitere Option Pembrolizumab bei Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom in der deutschen S3-Leitlinie als Therapiemöglichkeiten aufgelistet. Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage sprechen die Leitlinien jedoch für keine der aufgeführten Therapieoptionen eine bevorzugte Empfehlung aus. Dies illustriert das bisherige Fehlen einer evidenzbasierten, zugelassenen Zweitlinienbehandlung für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie und verdeutlicht in diesem Anwendungsgebiet den hohen therapeutischen Bedarf gerade für eine zielgerichtete Therapieoption, der durch Cemiplimab nun gedeckt werden kann.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	1.480 - 4.108
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	1.480 - 4.108
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	82.678,93 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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)

Tabelle 1-12: 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	Kurz-bezeichnung			
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Ifosfamid (IFO-cell [®])	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	14.519,18 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	26.088,64 €
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Nab-Paclitaxel (Abraxane [®])	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	62.793,56 €
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	94.686,68 €
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	75.595,73 € - 75.669,19 €
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Topotecan (Topotecan Hexal [®])	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	8.821,80 €
D	Rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.	8.495,88 €

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, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Empfohlene Dosis

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (q3w), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

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

Dosisanpassungen

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-13 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 1-13 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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, Immunthrombozytopenie, 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>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> <p>a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</p>			

Patientenpass

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

Besondere Patientengruppen*Kinder und Jugendliche*

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

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

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

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (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 bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Nicht einfrieren.

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

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.