

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cemiplimab (LIBTAYO®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## **Modul 4 D**

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit  
rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit  
Krankheitsprogression während oder nach einer  
platinbasierten Chemotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>27</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>31</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	32
4.2 Methodik .....	43
4.2.1 Fragestellung.....	43
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	45
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	47
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	47
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	49
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	51
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	52
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	52
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	54
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	54
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	54
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	64
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	66
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	74
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	76
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	77
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	89
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT .....	90
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) - RCT .....	93
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT .....	99

4.3.1.3.1.3	Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT .....	106
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT .....	189
4.3.1.3.1.5	Endpunkt Nebenwirkungen - RCT .....	246
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	289
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS - RCT .....	297
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS - RCT .....	299
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT .....	300
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT .....	320
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen - RCT .....	354
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	365
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	365
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	365
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	365
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	366
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	366
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	366
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	369
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ...	369
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	369
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	369
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	370
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	370
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	371
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	372
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	372
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	372
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	372
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	373
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	373
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	373
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	374
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	374
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	375
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	375
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	377
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	391
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	392
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	392

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	392
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	392
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	392
4.6	Referenzliste .....	394
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>398</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>402</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>404</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>		<b>405</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>409</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>		<b>423</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT .....	33
Tabelle 4-2: Verfügbare Datenschnitte der Studie R2810-ONC-1676.....	35
Tabelle 4-3: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene.....	36
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT .....	46
Tabelle 4-5: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS) ..	55
Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS).....	56
Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG .....	58
Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1676 .....	67
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	83
Tabelle 4-17: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	84
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts OS.....	93

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04. Januar 2021).....	94
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04. Januar 2022).....	96
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts PFS .....	99
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	100
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	103
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	103
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 .....	106
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	108
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	110
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	120
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	130
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	140
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	151
Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des	

EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	162
Tabelle 4-38: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	173
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 .....	189
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-41: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	191
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	192
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	199
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	206
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	213
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	220
Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	227
Tabelle 4-48: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	235
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen .....	246
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	247
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	248
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	252
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	260

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	269
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	271
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	272
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	274
Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	277
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	279
Tabelle 4-60: Anzahl der Patientinnen mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	282
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	283
Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1676)	290
Tabelle 4-63: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale .....	291
Tabelle 4-64: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale .....	291
Tabelle 4-65: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale.....	293
Tabelle 4-66: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale .....	294
Tabelle 4-67: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale.....	295
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	297
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	300
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	303



Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	309
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	311
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	314
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	320
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	329
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	336
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	339
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	342
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....	345
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....	350
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) .....	355
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF).....	360
Tabelle 4-83: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1676 .....	365
Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	366
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	367

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	367
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	367
Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	368
Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	370
Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	370
Tabelle 4-91: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	371
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	371
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	373
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	373
Tabelle 4-95: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene.....	378
Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	391
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie R2810-ONC-1676.....	409
Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1676 .....	424

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	96
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2022 .....	98
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	102
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den ergänzenden Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	105
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	112
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	113
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	114
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	115
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	116
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	117
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	118

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	119
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	120
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	122
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	123
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	124
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	125
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	126
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	127
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	128
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	129
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	130

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	132
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	133
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	134
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	135
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	136
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	137
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	138
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	139
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	140
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	143
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	144

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	145
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	146
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	147
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	148
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	149
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	150
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	151
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	153
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	154
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	155
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	156

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	157
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	158
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	159
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	160
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	161
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	164
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	165
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	166
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	167
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	168
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	169

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	170
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	171
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	172
Abbildung 4-60: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	180
Abbildung 4-61: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	181
Abbildung 4-62: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	182
Abbildung 4-63: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	183
Abbildung 4-64: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	184
Abbildung 4-65: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	185
Abbildung 4-66: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	186
Abbildung 4-67: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	187
Abbildung 4-68: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	188
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	194



Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	195
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	196
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	197
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	198
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	199
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	201
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	202
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	203
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	204
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	205
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	206

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	208
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	209
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	210
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	211
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 20.....	212
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	213
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	215
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	216
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	217
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	218
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	219

Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	220
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	222
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	223
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	224
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	225
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	226
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	227
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	229
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	230
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	231
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	232

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 20.....	233
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	234
Abbildung 4-105: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	240
Abbildung 4-106: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	241
Abbildung 4-107: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	242
Abbildung 4-108: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	243
Abbildung 4-109: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	244
Abbildung 4-110: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	245
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	249
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	250
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	251
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	252

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	255
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Endokrine Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	256
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	257
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	258
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	259
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	260
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	264
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	265
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	266
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Stomatitis“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	267
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Asthenie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	268
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Hyperglykämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	269
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	270
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	272

Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	274
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	276
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021..	277
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Immunvermittelte UE $\geq$ Grad 3“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	280
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen $\geq$ Grad 2“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	281
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Allergische Reaktionen $\geq$ Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	282
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022 .....	285
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022 .....	286
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad $\geq 3$ , aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022 .....	287
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022.....	288
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	298
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	299
Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): Unbekannt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	301

Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): $< 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	302
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, „Subgruppe PD-L1-Status (%): $\geq 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	303
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): $< 65$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	305
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre): $\geq 65$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	306
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: $1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	307
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: $> 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	308
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	310
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	311
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline: $0$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	313
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline: $1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021.....	314
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	316

Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	317
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	318
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	319
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	322
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	323
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Europa“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	324
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Nordamerika“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	325
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Asien“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	326
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Rest der Welt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	327
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	328
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	329



Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Europa“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	331
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Nordamerika“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	332
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Asien“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	333
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Rest der Welt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	334
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	335
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	336
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	338
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte bzw. $\geq 15$ % (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	339
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	341
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	342
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe	

„Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	344
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	345
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	347
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	348
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	349
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: > 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	350
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): Unbekannt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	352
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): < 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	353
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): $\geq 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	354
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	356
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	357
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe	

„CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	358
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	359
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	361
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	362
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	363
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021 .....	364
Abbildung 4-191: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1676 .....	422

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ( <i>adverse event of special interest</i> )
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BfArM	BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukt
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
C	Zyklus ( <i>cycle</i> )
CEMI	Cemiplimab
CHEMO	Chemotherapie
CI	Konfidenzintervall ( <i>confidence interval</i> )
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPS	<i>Combined positive score</i>
CR	Komplettes Ansprechen ( <i>complete response</i> )
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
CTx	Chemotherapie
D	Tag ( <i>day</i> )
DOR	Dauer des Ansprechens ( <i>duration of response</i> )
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EU-CTR	<i>EU Clinical Trials Register</i>
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database</i>
FAS	<i>Full Analysis Set</i>

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ( <i>health-related quality of life</i> )
i.v.	Intravenös
ICTRP	<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>
IDMC	Unabhängiges Datenüberwachungskomitee ( <i>Independent Data Monitoring Committee</i> )
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	Immunvermittelte UE ( <i>immune-related adverse events</i> )
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
IWRS	Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> )
k.A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LS mean	Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> )
LS-MW	Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> )
LS-MWD	Kleinste-Quadrate-Mittelwert ( <i>least square-mean value difference</i> )
LS	Kleinste Quadrate ( <i>least squares</i> )
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MID	Minimale bedeutsame Differenz ( <i>minimal important difference</i> )
Min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen ( <i>mixed model repeated measures</i> )
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NA	Nicht zutreffend ( <i>not applicable</i> )
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NE	Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NI	Nicht interpretierbar
NRI	Non-Responder-Imputation
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	Objektive Ansprechrate ( <i>objective response rate</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> )
PD	Krankheitsprogression ( <i>progressive disease</i> )
PD-1	<i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> )
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PR	Partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> )
PRO	Patientenberichteter Endpunkt ( <i>patient-reported outcome</i> )
PT	Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> )
Q	Quartil
q42d	Alle 42 Tage ( <i>quaque 42 days</i> )
q3w	Alle drei Wochen ( <i>quaque 3 weeks</i> )
QoL	Lebensqualität ( <i>quality of life</i> )
R2810-ONC-1676	EMPOWER-Cervical 1
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAF	<i>Safety Analysis Set</i>
SAG	<i>Scientific Advisory Group for Oncology</i>
SAP	Statistischer Analyseplan
SE	Standardfehler ( <i>standard error</i> )
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g
SOC	Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> )
StD	Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
USA	Vereinigte Staaten von Amerika ( <i>United States of America</i> )
WHO	Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )
ZVT	Zweckmäßig 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.

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 0)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 0)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Cemiplimab ist im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) gemäß Fachinformation angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab im vorliegenden AWG im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hinsichtlich der anerkannten patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

##### **Datenquellen**

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 (*quaque 3 weeks*, q3w) oder einer Chemotherapie (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.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	A1	Andere Patientenpopulation, u.a. Immunsupprimierte, Organtransplantierte, andere zusätzliche Tumorerkrankungen
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	A3	Abweichende Vergleichsintervention
Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT oder Meta-Analyse	A5	Andere Studien als RCT oder Meta-Analyse, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Abstracts, Kongressberichte oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-1676. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene (A) als auch auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“ oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ gemäß den Angaben im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG 2022).

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2019).

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie erfolgt auf Basis der laufenden, multinationalen, multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase III-Studie R2810-ONC-1676. Die Studie R2810-ONC-1676 testet Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe, bestehend aus Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Vinorelbin oder Gemcitabin, daher liegt für den Nachweis des Zusatznutzens Cemiplimab gegenüber der ZVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden lediglich die Patientinnen berücksichtigt, die vor der Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin zugeordnet wurden. Patientinnen, die vor der Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden, wurden bei den Analysen, die im Rahmen des Dossiers zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, nicht berücksichtigt. Dadurch entsprechen die Analysesets, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, den durch den G-BA festgelegten Einschränkungen hinsichtlich der ZVT.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen anhand des Vorteils der von Cemiplimab in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit - betrachtet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung sind zwei Datenschnitte der Studie R2810-ONC-1676 verfügbar.

Tabelle 4-2: Verfügbare Datenschnitte der Studie R2810-ONC-1676

Datum des Datenschnitts	Bezeichnung des Datenschnitts	Grund für den Datenschnitt	Berichtete Endpunkte	Darstellung im Dossier
04. Januar 2021	Primärer Datenschnitt	A priori festgelegter Datenschnitt Ursprünglich zweite Interimsanalyse.	Alle Endpunkte	Vollständige Darstellung des Datenschnitts
04. Januar 2022	Zweiter Datenschnitt	Nicht a priori festgelegter Datenschnitt; Zusätzliche an die EMA übermittelte Daten zur Gesamtmortalität	OS ORR Nebenwirkungen	Darstellung von OS und Nebenwirkungen in Modul 4.3

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*), ORR: Objektive Ansprechrage (*objective response rate*)

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 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 Ansprechrage und Nebenwirkungen vor. Da der zweite Datenschnitt die aktuellsten Analysen für die Endpunktkategorien 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 werden in Modul 4.3 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.

Tabelle 4-3: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene

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	
<b>Mortalität</b>						
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] <b>0,0026</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	140/196 (71,4)	12,4	151/183 (82,5)	8,0	HR 0,63 [0,50; 0,79] <b>0,0001</b>	
<b>Morbidität</b>						
PFS	160/196 (81,6)	2,8	165/183 (90,2)	2,9	HR 0,77 [0,62; 0,97] <b>0,0245</b>	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	77/196 (39,3)	4,2	42/183 (23,0)	7,3	HR 1,64 [1,12; 2,4] <b>0,0110</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerz	81/196 (41,3)	2,8	60/183 (32,8)	3,0	HR 1,27 [0,89; 1,79] 0,1883	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	35/196 (17,9)	1,9	26/183 (14,2)	2,8	HR 1,27 [0,74; 2,19] 0,3840	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	42/196 (21,4)	2,8	24/183 (13,1)	5,1	HR 1,63 [0,97; 2,76] 0,0663	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	55/196 (28,1)	2,9	32/183 (17,5)	5,0	HR 1,36 [0,87; 2,13] 0,1788	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	46/196 (23,5)	2,8	34/183 (18,6)	3,5	HR 1,23 [0,78; 1,94] 0,3768	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	52/196 (26,5)	2,8	29/183 (15,8)	3,1	HR 1,37 [0,85; 2,22] 0,1916	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	31/196 (15,8)	1,6	17/183 (9,3)	1,8	HR 1,30 [0,67; 2,55] 0,4360	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	48/196 (24,5)	2,9	37/183 (20,2)	3,5	HR 1,20 [0,77; 1,86] 0,4228	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	111/196 (56,6)	2,8	97/183 (53,0)	2,0	HR 0,82 [0,62; 1,09] 0,1660	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	85/196 (43,4)	4,3	91/183 (49,7)	2,8	HR 0,63 [0,47; 0,86] <b>0,0034</b>	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] <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Dyspnoe	69/196 (35,2)	7,6	62/183 (33,9)	5,9	HR 0,75 [0,52; 1,07] 0,1127	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	78/196 (39,8)	4,4	70/183 (38,3)	4,3	HR 0,81 [0,58; 1,12] 0,2039	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	80/196 (40,8)	5,7	84/183 (45,9)	3,1	HR 0,58 [0,42; 0,80] <b>0,0008</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	74/196 (37,8)	8,2	65/183 (35,5)	4,4	HR 0,72 [0,51; 1,01] 0,0572	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	58/196 (29,6)	8,4	48/183 (26,2)	8,8	HR 0,82 [0,56; 1,22] 0,3264	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	58/196 (29,6)	10,1	45/183 (24,6)	8,8	HR 0,85 [0,57; 1,26] 0,4172	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	39/196 (19,9)	21,9	22/183 (12,0)	14,7	HR 1,31 [0,77; 2,23] 0,3176	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	50/196 (25,5)	11,2	34/183 (18,6)	NE	HR 1,10 [0,70; 1,73] 0,6801	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	24/196 (12,2)	7,9	18/183 (9,8)	4,5	HR 0,91 [0,47; 1,78] 0,7790	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	30/196 (15,3)	9,0	13/183 (7,1)	NE	HR 1,70 [0,86; 3,36] 0,1247	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	35/196 (17,9)	12,6	18/183 (9,8)	NE	HR 1,52 [0,85; 2,72] 0,1542	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Appetit- verlust	31/196 (15,8)	12,5	20/183 (10,9)	NE	HR 1,33 [0,73; 2,41] 0,3474	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	30/196 (15,3)	9,7	21/183 (11,5)	NE	HR 0,79 [0,44; 1,43] 0,4394	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	23/196 (11,7)	6,1	13/183 (7,1)	2,3	HR 0,92 [0,41; 2,04] 0,8348	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	26/196 (13,3)	NE	20/183 (10,9)	NE	HR 0,94 [0,51; 1,71] 0,8302	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	79/196 (40,3)	10,1	74/183 (40,4)	4,4	HR 0,67 [0,48; 0,94] <b>0,0196</b>	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] <b>0,0021</b>	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] <b>0,0020</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	35/196 (17,9)	NE	41/183 (22,4)	10,4	HR 0,53 [0,33; 0,85] <b>0,0086</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schlaflosig- keit	47/196 (24,0)	16,8	41/183 (22,4)	9,7	HR 0,69 [0,44; 1,08] 0,1015	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	49/196 (25,0)	NE	53/183 (29,0)	9,2	HR 0,56 [0,37; 0,84] <b>0,0048</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	40/196 (20,4)	NE	43/183 (23,5)	11,5	HR 0,61 [0,39; 0,95] <b>0,0301</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Diarrhö	24/196 (12,2)	NE	21/183 (11,5)	NE	HR 0,64 [0,34; 1,19] 0,1545	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	37/196 (18,9)	NE	36/183 (19,7)	11,5	HR 0,53 [0,33; 0,86] <b>0,0102</b>	Anhaltspunkt für einen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
						beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	53/196 (27,0)	5,6	21/183 (11,5)	NE	HR 2,46 [1,46; 4,12] <b>0,0007</b>	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] <b>0,0066</b>	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] <b>0,0254</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	54/196 (27,6)	2,8	37/183 (20,2)	3,0	HR 1,04 [0,67; 1,62] 0,8590	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	69/196 (35,2)	1,8	40/183 (21,9)	4,2	HR 1,78 [1,18; 2,68] <b>0,0058</b>	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] <b>0,0051</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	89/196 (45,4)	6,2	83/183 (45,4)	4,1	HR 0,62 [0,45; 0,85] <b>0,0034</b>	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] <b>0,0026</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	68/196 (34,7)	7,3	64/183 (35,0)	5,3	HR 0,72 [0,50; 1,02] 0,0650	Zusatznutzen nicht belegt



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Kognitive Funktion	90/196 (45,9)	5,6	72/183 (39,3)	3,2	HR 0,85 [0,62; 1,16] 0,2992	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	76/196 (38,8)	5,8	78/183 (42,6)	4,2	HR 0,65 [0,47; 0,91] <b>0,0106</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	87/196 (44,4)	5,8	84/183 (45,9)	3,5	HR 0,75 [0,55; 1,03] 0,0774	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	31/196 (15,8)	NE	10/183 (5,5)	NE	HR 2,33 [1,13; 4,80] <b>0,0215</b>	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] <b>0,0373</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	30/196 (15,3)	NE	17/183 (9,3)	NE	HR 1,11 [0,60; 2,04] 0,7344	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	28/196 (14,3)	18,0	19/183 (10,4)	NE	HR 0,89 [0,48; 1,63] 0,6976	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	42/196 (21,4)	8,4	24/183 (13,1)	NE	HR 1,51 [0,91; 2,51] 0,1122	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	36/196 (18,4)	NE	17/183 (9,3)	NE	HR 1,57 [0,87; 2,82] 0,1318	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	56/196 (28,6)	15,3	64/183 (35,0)	6,7	HR 0,49 [0,34; 0,72] <b>0,0003</b>	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] <b>0,0015</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Emotionale Funktion	36/196 (18,4)	20,8	37/183 (20,2)	NE	HR 0,58 [0,35; 0,95] <b>0,0296</b>	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] <b>0,0058</b>	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] <b>0,0017</b>	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] <b>0,0006</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit</b>						
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] <b>0,0009</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	175/195 (89,7)	0,6	153/172 (89,0)	0,2	HR 0,69 [0,55; 0,86] <b>0,0009</b>	
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] <b>0,0165</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	98/195 (50,3)	7,2	88/172 (51,2)	3,6	HR 0,69 [0,52; 0,93] <b>0,0157</b>	
SUE	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Zusatznutzen nicht belegt
	56/195 (28,7)	Median nicht erreicht	52/172 (30,2)	Median nicht erreicht	HR 0,77 [0,53; 1,14] 0,1898	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	61/195 (31,3)	20,6	52/172 (30,2)	Median nicht erreicht	HR 0,78 [0,53; 1,14] 0,2030	

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		
UE, die zum Therapieab- bruch führten	1. Datenschnitt (04.01.2021)						
	20/195 (10,3)	Median nicht erreicht	8/172 (4,7)	Median nicht erreicht	HR 1,59 [0,69; 3,68] 0,2799	Zusatznutzen nicht belegt	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)						
	21/195 (10,8)	Median nicht erreicht	8/172 (4,7)	Median nicht erreicht	HR 1,59 [0,69; 3,67] 0,2818		
<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; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); 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>							

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. Zwar werden Subgruppeneffekte gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnten keine eindeutigen Tendenzen festgestellt werden da nicht abschließend bestimmt werden kann, ob es sich bei den beobachteten Ergebnissen um tatsächliche Effektmodifikationen oder um falsch positive Ergebnisse des Interaktionstests handelt.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

**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.**

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Wie sind medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Cemiplimab im vorliegenden AWG im Vergleich zu der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der anerkannten patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

#### **Patientenpopulation**

Cemiplimab ist im vorliegenden AWG gemäß Fachinformation angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023).

#### **Intervention**

Cemiplimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren des Signalweges des Programmed Cell Death (PD)-1-Rezeptors. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und auf diese Weise dessen Interaktion mit den Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) blockiert. Entsprechend der Zulassung erfolgt

die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie mittels intravenöser Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg q3w (Sanofi 2023). Der Wirkmechanismus von Cemiplimab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

### Vergleichstherapie

Die ZVT für das AWG von Cemiplimab als Monotherapie ist:

für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Als geeignete Komparatoren erachtet der G-BA unter anderem nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (letzteres für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom) als Monotherapien, während er Gemcitabin als ZVT explizit ausschließt (G-BA 2021).

Die genannten Wirkstoffe werden von der S3-Leitlinie als Monotherapie für Patientinnen mit Krankheitsprogression nach der ersten Therapielinie empfohlen (AWMF 2022). Pembrolizumab kommt laut Leitlinie für Patientinnen mit einem PD-L1-positiven Zervixkarzinom (*Combined positive score* (CPS)  $\geq 1$ ) ab der zweiten Therapielinie in Betracht (AWMF 2022). Im weiteren Text wird aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit bei Pembrolizumab auf die Erwähnung der Einschränkung auf Patientinnen mit einem PD-L1-positiven Tumor verzichtet. Darüber hinaus gibt die S3-Leitlinie bei rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom nach vorausgegangener CTx mit Cisplatin eine erneute Gabe von Cisplatin in Kombination mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin sowie die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel als Behandlungsoptionen an (AWMF 2022).

In Deutschland sind von den als mögliche ZVT genannten Wirkstoffen lediglich Ifosfamid, Topotecan und, seit kurzem, Pembrolizumab zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom, unabhängig von der Therapielinie, grundsätzlich zugelassen (Hexal 2021; MSD 2022; Stada 2021). Sowohl Ifosfamid als auch Topotecan sind in Kombination mit Cisplatin für Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung indiziert (Hexal 2021; Stada 2021). Pembrolizumab ist laut Fachinformation in Kombination mit CTx mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 1$ ) bei Erwachsenen angezeigt (MSD 2022).

Die Begründung für die Wahl der ZVT ist in Modul 3.1 näher erläutert.

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie im vorliegenden AWG erfolgt auf Basis der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1).

Zur Bewertung des Nutzens und Herleitung des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wird ein direkter Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer CTx nach ärztlicher Maßgabe mit den nachfolgenden Wirkstoffen als Monotherapie herangezogen:

- Pemetrexed oder
- Topotecan oder
- Irinotecan oder
- Vinorelbin

### Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2019).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

### Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG erfolgt anhand der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie R2810-ONC-1676.

Die Empfehlungen des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) zur Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG basieren auf den Ergebnissen der pivotalen, klinischen Phase III-Studie R2810-ONC-1676 (EMA 2022).

## 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer*

*und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien berücksichtigen die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus (Tabelle 4-4).

Die **Patientenpopulation** wird durch das zugelassene AWG definiert und umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023). Es wurden Studien eingeschlossen, in denen das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab im vorliegenden AWG in der zugelassenen Art der Anwendung (**Intervention**) als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg q3w geprüft wurde. Als ZVT legte der G-BA für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Wirkstoffe nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab fest (G-BA 2021). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus einer der vier Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden abgeschlossene oder laufende RCT eingeschlossen, zu denen Vollpublikationen, publizierte Zwischenergebnisse oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sind. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressberichten, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde nicht eingeschränkt, da sie zum einen von der Zeitspanne des Überlebens und zum anderen vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gegenüber der ZVT

Kategorie	Einschlusskriterien (E)		Ausschlusskriterien (A)	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	A1	Andere Patientenpopulation, u.a. Immunsupprimierte, Organtransplantierte, andere zusätzliche Tumorerkrankungen
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation

Vergleichstherapie	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe	A3	Abweichende Vergleichsintervention
Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT oder Meta-Analyse	A5	Andere Studien als RCT oder Meta-Analyse, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	---
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Abstracts, Kongressberichte oder Poster
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die



Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Cemiplimab im vorliegenden AWG wurde am 28. Februar 2023 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (inklusive „in-process & other non-indexed citations“)
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)

- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Für die Eingrenzung auf den Studientyp „Randomisierte, kontrollierte Studien“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte Filter nach Wong verwendet (Wong 2006).

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Alle Suchvorgänge wurden nach den Kriterien „Population“, „Intervention“, „Comparison“, „Outcome“ (PICO) in den drei Blöcken „Indikation“, „Intervention“ und „Studiendesign“ durchgeführt. Zeitliche Einschränkungen erfolgten nicht.

Die systematische, bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der ZVT nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab, fand am 28. Februar 2023 ebenfalls in den vorstehend genannten Datenbanken statt. Die Suchstrategie folgte der gleichen Prozedur wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG.

Detaillierte Angaben zu den Suchstrategien, dem Rechercheverlauf und den verwendeten Suchbegriffen finden sich in Anhang 4-A. Ergebnisse zu den Recherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie Anhang 4-C dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel->

informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach RCT mit Cemiplimab im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab wurde am 28. Februar 2023 in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- Clinicaltrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>)
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (<https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>)

Für die Suche kam für jedes Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Eine detaillierte Beschreibung der Studienregisterrecherche findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie Anhang 4-D abgebildet.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im vorliegenden AWG sowie mit der ZVT wurde am 28. Februar 2023 entsprechend den Vorgaben auf der Website des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) durchgeführt. Dabei wurde nach Nutzenbewertungen entsprechend der (frühen) Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gesucht.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-4). Zwei Gutachter nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts zur Studie R2810-ONC-1676. Die Extraktion und Dokumentation wurden unter Verwendung von Anhang 4-F durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene (A) als auch auf Endpunktebene (B) wurde nach den Vorgaben der Modulvorlage für die endpunktübergreifenden bzw. endpunktspezifischen Aspekte bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte zunächst die Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene und im Anschluss daran die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in „Beleg“, „Hinweis“, „Anhaltspunkt“ oder „kein nachgewiesener Zusatznutzen“ gemäß den Angaben im Methodenpapier IQWiG (IQWiG 2022).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.2 beschriebenen, RCT R2810-ONC-1676 wurden anhand der Items 2b bis 14b des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Studienziele und -design, Patientenpopulation, Interventionen und Zielkriterien sind in den Items 2b bis 6, Fallzahlbestimmung, Randomisierung, Verblindung und statistische Methoden in den Items 7 bis 12 und Patientenfluss, inklusive Flow-Chart, ferner Informationen zu Aufnahme und Behandlungsdauer der Patienten sowie zum Studienende in den Items 13 bis 14b abgebildet.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

### **Patientencharakteristika**

Die Analysepopulation umfasst erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 geben einen Überblick über die in der Studie R2810-ONC-1676 erfassten Patientencharakteristika zu Baseline.

Tabelle 4-5: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS)

<b>Kategorie</b>	<b>Ausprägung</b>
Alter (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
Altersgruppe (Jahre), n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65</li> <li>• ≥ 65</li> </ul>
Abstammung, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> <li>• Schwarz oder Afroamerikanisch</li> <li>• Asiatisch</li> <li>• Ureinwohnerin Amerikas oder Alaskas</li> <li>• Andere</li> <li>• Unbekannt</li> <li>• Nicht berichtet</li> </ul>
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weder hispanisch noch lateinamerikanisch</li> <li>• Hispanisch oder lateinamerikanisch</li> <li>• Nicht berichtet</li> </ul>
Geografische Region, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa<sup>a</sup></li> <li>• Nordamerika</li> <li>• Asien</li> <li>• Rest der Welt</li> </ul>
Körpergewicht (kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> </ul>



Kategorie	Ausprägung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
Körpergröße (cm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N</li> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
ECOG-PS, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> </ul>
<p>a: Zur besseren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wird Europa zusätzlich als eigenständige geografische Region dargestellt.</p> <p>BMI: Body Mass Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)</p>	

Tabelle 4-6: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation zu Baseline (FAS)

Kategorie	Ausprägung
Histologie / Zytologie, n (%) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom</li> </ul>
Differenzierungsgrad, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mäßig differenziert</li> <li>• Schlecht differenziert</li> <li>• Undifferenziert</li> <li>• Unbekannt</li> <li>• Gut differenziert</li> </ul>
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate) <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
Ausmaß der Erkrankung beim Screening, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasiert</li> <li>• Rezidiert/persistiert</li> </ul>
Vorherige systemische Therapielinien <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• n</li> <li>• MW (StD)</li> <li>• Median (Min : Max)</li> <li>• Q1 : Q3</li> </ul>
Vorherige systemische Therapielinien <sup>c</sup> , n (%) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> <li>• 5</li> <li>• 6</li> <li>• 7</li> <li>• 8</li> </ul>
Patientinnen mit vorheriger Bevacizumab-Therapie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>

Kategorie	Ausprägung
Patientinnen mit vorheriger Paclitaxel-Therapie, n (%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
Krankheitsprogression nach vorheriger platinbasierter Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 6 Monate</li> <li>• &gt; 6 Monate</li> </ul>
a: Zuordnung per IWRS. b: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum der Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. c: Therapielinien jeglicher Art. FAS: Full Analysis Set; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )	

### Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2019). Als patientenrelevant erachten G-BA und IQWiG übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2023; IQWiG 2022). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2022).

Der G-BA schloss den Wirkstoff Gemcitabin im Beratungsgespräch als ZVT für Cemiplimab im vorliegenden AWG explizit aus (G-BA 2021). Daher bleiben die Ergebnisse derjenigen Patientinnen aus der Studie R2810-ONC-1676, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden, im Rahmen dieses Nutzendossiers unberücksichtigt.

Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-7 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-7: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
OS	■			
PFS <sup>a</sup>		■		
EORTC QLQ-C30, Symptomatik		■		
EORTC QLQ-C30, Funktion / globaler Gesundheitsstatus / QoL			■	
Sicherheit <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE<sup>b</sup></li> <li>• Therapieabbruch aufgrund von UE</li> <li>• UE von besonderem Interesse</li> </ul>				■

a: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für ORR und DOR.  
b: Schwere UE entsprechen NCI-CTCAE Grad  $\geq 3$

AWG: Anwendungsgebiet; CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); QoL: Lebensqualität (*quality of life*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

## Mortalität

### Gesamtüberleben (*overall survival, OS*)

#### *Patientenrelevanz*

Der Endpunkt OS spiegelt unmittelbar den patientenrelevanten Effekt, Verlängerung des Überlebens, gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wider (BMJV 2019). Er ist als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2017).

#### *Operationalisierung*

Die EMA definiert Gesamtüberleben in der klinischen Entwicklung onkologischer Arzneimittel als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache (EMA 2017).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird das OS vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache abgebildet. Patientinnen ohne dokumentiertes

Sterbedatum zum Zeitpunkt der Datenschnitte wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS zunächst für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom und, bei statistischer Signifikanz, zusätzlich für die Gesamtpopulation. Hazard Ratio (HR) und das 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung erfolgte für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom anhand der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) und für die Gesamtpopulation anhand des Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) sowie anhand der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt). Neben medianem Überleben wird die nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Überlebensrate über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, dargestellt (Regeneron 2021).

### *Validität*

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge grundsätzlich als valide anzusehen.

## **Morbidität**

### **Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS)**

#### *Patientenrelevanz*

Ein Krankheitsprogress geht üblicherweise mit dem Auftreten oder der Verschlechterung von Symptomen sowie dem nachfolgenden Einsatz weiterer Behandlungslinien, sofern verfügbar, einher. Ein Hinauszögern dieser Ereignisse ist damit aus Sicht der Scientific Advisory Group for Oncology (SAG) als unmittelbar patientenrelevant anzusehen (EMA 2012). Auch das CHMP bewertet in der *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* eine Verlängerung des PFS als eigenständiges, relevantes Kriterium des Patientennutzens, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (EMA 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geteilt, die das PFS auch ohne aussagekräftige Daten zum OS als klinisch relevanten integrativen Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann 2013).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt (EMA 2016). Dies spiegelt sich im Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter gesundheitsbezogener Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) wider. Ein längeres PFS, und damit ein längerer stabiler Krankheitsstatus, ist für den Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert (Cella 2005; Müller 2014). Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße beschrieben (BMJV 2019; G-BA 2023; IQWiG 2022).

Das PFS wird somit in Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand explizit als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

### *Operationalisierung*

Entsprechend den EMA-Leitlinien wurde das PFS definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat (EMA 2012). In der Studie R2810-ONC-1676 wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:

- Patientinnen ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod zum Datenschnitt am 04. Januar 2021 wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung zensiert.
- Patientinnen ohne auswertbare Tumorbewertung nach Randomisierung und ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Beurteilung des PFS erfolgte durch den Prüfarzt mit Hilfe bildgebender Verfahren, vorzugsweise Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien (Eisenhauer 2009). Diese sind als anerkannter Standard sowohl in der Bestimmung der Verringerung der Tumorlast als auch der Zeit bis zur Krankheitsprogression etabliert (EMA 2017). Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS zunächst für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom und, bei statistischer Signifikanz, zusätzlich für die Gesamtpopulation. HR und das 95 %-KI wurden durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung erfolgte für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom anhand der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) und für die Gesamtpopulation anhand des Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) sowie anhand der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt). Neben medianer Progressionsfreiheit wurde der geschätzte Anteil der Patientinnen ohne Krankheitsprogression über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode dargestellt (Regeneron 2021).

### *Validität*

Das PFS wurde nach den RECIST 1.1-Kriterien durch den Prüfarzt beurteilt. PFS zählt zu den am häufigsten verwendeten primären Endpunkten bei Studien zur Wirksamkeit neuer onkologischer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Die Verwendung der objektiven RECIST-Kriterien, über die auch ein Vergleich über verschiedene Studien hinweg möglich ist, stellt dabei die optimale methodische Herangehensweise dar, denn die RECIST-Kriterien sind ein anerkannter und etablierter Standard zur Bestimmung des Tumoransprechens. Sie erfassen verlässlich sowohl die Verringerung der Tumorlast als auch die Zeit bis zum Progress. Beides sind wichtige Merkmale in der klinischen Evaluation von Onkologika (Eisenhauer 2009).

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life, HRQoL*)**  
**European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life**  
**Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)**

*Patientenrelevanz*

Entsprechend der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ist die Verbesserung der HRQoL als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1676 verwendete Fragebogen, EORTC QLQ-C30, stellt ein Messinstrument zur Bewertung der HRQoL durch den Patienten dar. Patientenberichtete Endpunkte (*patient reported outcomes, PRO*) zu HRQoL und ihre Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider. Der EORTC QLQ-C30 erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche und valide Erfassung von PRO bei Krebspatienten (EMA 2016).

*Operationalisierung*

Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens beinhaltet insgesamt 30 Fragen, unterteilt in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine Skala zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen zu häufig auftretenden Symptomen bei Krebspatienten (Aaronson 1993). Die folgenden Dimensionen werden abgebildet:

- Funktionsskalen (15 Fragen)
  1. Physische Funktion (Fragen 1 - 5)
  2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7)
  3. Emotionale Funktion (Fragen 21 - 24)
  4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25)
  5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27)
- Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität (Fragen 29, 30)
- Symptomskalen (7 Fragen)
  1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18)
  2. Schmerz (Fragen 9, 19)
  3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)
- Einzelfragen (6 Fragen)
  1. Dyspnoe (Frage 8)
  2. Schlaflosigkeit (Frage 11)
  3. Appetitverlust (Frage 13)
  4. Obstipation (Frage 16)

5. Diarrhoe (Frage 17)
6. Finanzielle Probleme (Frage 28)

Die Fragen zu den Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelfragen (n=28) werden mit einem Punktwert von 1 = „überhaupt nicht“, 2 = „wenig“, 3 = „mäßig“ oder 4 = „sehr“ bewertet, die beiden restlichen Fragen 29 und 30 zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = „sehr schlecht“ bis 7 = „ausgezeichnet“. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert bei den Funktionsskalen sowie bei globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität mit einer Verbesserung, bei den Symptomskalen und den Einzelfragen dagegen mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993).

Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus sowie zweimal in der Nachbeobachtungsphase.

Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS. Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte Minimale bedeutsame Differenz (*minimal important difference*, MID) für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar. Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung bzw. der zensierten Patientinnen wurde die mediane Dauer bis zur ersten und dauerhaften Verbesserung bzw. ersten und dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Fehlende Werte wurden für erste Verbesserung und erste Verschlechterung mittels Non-Responder-Imputation (NRI), für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung mittels *last observation carried forward* (LOCF) imputiert.

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*, MMRM) analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Das MMRM enthält feste Effekte von Behandlung, Studienvisite, Ausgangswert, geografischer Region, Histologie, Interaktion zwischen Behandlung und Studienvisite sowie Interaktion zwischen Ausgangswert und Studienvisite und generiert mittlere Schätzungen der kleinsten Quadrate (*least squares*, LS), Standardfehler, 95 %-KI, die standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g und p-Werte für die mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert. Es wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patientinnen in einem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels (LOCF) imputiert.

Die Ergebnisse aus Symptomskalen und den Einzelfragen dienen der Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität. Die Ergebnisse aus den Funktionsskalen und den beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität werden in der Kategorie HRQoL abgebildet.

### Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument zur Messung der HRQoL von Krebspatienten. Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch Deutsch (Wagner 2002). Auch der G-BA berücksichtigt den EORTC QLQ-C30-Fragebogen regelhaft in seinen Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens, beispielsweise bei Atezolizumab (Anwendungsgebiet fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid) (G-BA 2020a) oder Pembrolizumab (Anwendungsgebiet Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie) (G-BA 2020b).

### Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

#### Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJV 2019; G-BA 2023; IQWiG 2022).

#### Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
  - Immunvermittelte UE (*immune-related adverse events*, irAE)  $\geq$  Grad 3
  - Infusionsbezogene Reaktionen  $\geq$  Grad 2
  - Allergische / Hypersensitivitätsreaktionen  $\geq$  Grad 2
  - irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor

Alle UE wurden vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis zum Beginn einer systemischen antineoplastischen Folgetherapie - je nachdem, was zuerst eintrat - erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit einem, gemäß Protokoll, erforderlichen Eingriff standen, z. B. einer Biopsie, als UE erfasst. Die Beurteilung des Schweregrads der UE erfolgte mit Hilfe der Version 4.03 der Allgemeinen Terminologie und



Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) (NCI 2010).

Zur Kodierung der UE wurde die Version 23.1 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) zum bevorzugten Begriff (*preferred term*, PT) (ICH 2019).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte fand auf Basis des Safety Analysis Set (SAF) statt. Das SAF umfasste alle randomisierten Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Time-to-Event-Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression auf Basis eines Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab vs. CTx) geschätzt. Neben Anzahl der Patientinnen mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und zusätzlich grafisch dargestellt. In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte auch nach SOC und PT berichtet.

#### *Validität*

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee*, IDMC) zur Verfügung, das im Hinblick auf die Überprüfung der Studiendaten semi-verblindet war. Das bedeutet, die Beurteilung der Patientensicherheit erfolgte durch das IDMC ohne Kenntnis der Gruppenzuteilung (Regeneron 2020). Da die Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Explorative Subgruppenanalysen waren im Statistischen Analyseplan (SAP) der Studie R2810-ONC-1676 für folgende Faktoren a priori geplant (Tabelle 4-8):

Tabelle 4-8: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1676

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Altersgruppe (Jahre)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 65</li> <li>• ≥ 65</li> </ul>
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Weiß</li> <li>• Nicht weiß</li> </ul>
Geografische Region <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordamerika</li> <li>• Asien</li> <li>• Rest der Welt</li> </ul>
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plattenepithelkarzinom</li> <li>• Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom</li> </ul>
Vorherige Bevacizumab-Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ja</li> <li>• Nein</li> </ul>
ECOG-PS zu Baseline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0</li> <li>• 1</li> </ul>
CTx nach ärztlicher Maßgabe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemetrexed</li> <li>• Topotecan</li> <li>• Irinotecan</li> <li>• Gemcitabin</li> <li>• Vinorelbin</li> </ul>
Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• &gt; 1</li> </ul>
<p>a: Die weitere Stratifizierungsmöglichkeit des Charakteristikums „Geografische Region“ in die Kategorien „Japan“ und „Nicht-Japan“ bleibt unberücksichtigt, da weniger als 10 % der Patientinnen aus Japan stammten. Die japanischen Patientinnen sind in der Kategorie „Asien“, die nicht-japanischen Patientinnen in einer der anderen Kategorien erfasst.</p> <p>CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</p> <p>Quelle: (Regeneron 2021)</p>	

**Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen*****Alter***

Die definierten Trennpunkte orientieren sich an den für die erwachsene Bevölkerung üblichen Bereichen.

Die im Dossier dargestellten Trennpunkte für „Alter“ wurden gemäß SAP der Studie R2810-ONC-1676 a priori festgelegt.

**Darstellung der Subgruppenanalysen**

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „Geografische Region“ wird abweichend vom SAP der Studie R2810-ONC-1676 zur besseren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext um die Region „Europa“ erweitert. Im Rahmen der Nutzenbewertung werden daher die Subgruppenausprägungen „Europa“, „Nordamerika“, „Asien“ und „Rest der Welt“ berücksichtigt.

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu dem subgruppenbildenden Merkmal „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ wird abweichend vom SAP der Studie R2810-ONC-1676 dargestellt, da der G-BA den Wirkstoff „Gemcitabin“ explizit als ZVT für Cemiplimab im vorliegenden AWG ausschloss (G-BA 2021). Im Rahmen der Nutzenbewertung werden daher die Subgruppenausprägungen „Pemetrexed“, „Topotecan“, „Irinotecan“ und „Vinorelbin“ berücksichtigt.

Neben den a priori geplanten Subgruppenanalysen wird zusätzlich die Subgruppe „PD-L1 Status“ mit den Strata „Unbekannt“, „< 1“ und „≥ 1“ dargestellt.

Für alle im Rahmen des Dossiers betrachteten Endpunkte des Datenschnitts 04. Januar 2021 zu Wirksamkeit, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfolgten die Subgruppenanalysen post-hoc, da alle Patientinnen des FAS unberücksichtigt blieben, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden.

Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf den Daten des FAS. Für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wurden die Daten des SAF herangezogen.

Die Prüfung auf Effektmodifikation für die Time-to-Event-Analysen erfolgte anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen bezüglich der Effektschätzer mit Hilfe des Interaktions-p-Wertes untersucht und tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen einer Interaktion ( $p < 0,05$ ) wurden die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen separat beschrieben.

Die Quantifizierung der Unterschiede zwischen den Behandlungen in jeder Subgruppe erfolgte für die binären Endpunkte über die Effektschätzer Relatives Risiko (RR), Quotenverhältnis (*Odds Ratio*, OR) und Risikodifferenz (RD), mit den dazugehörigen 95 %-KI und den p-Werten

sowie für die Time-to-Event-Analysen über den Effektschätzer HR mit den zugehörigen 95 %-KI.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (IQWiG 2022). Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachtete Studie nicht für Subgruppenanalysen gepowert war, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glennay AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*
- Nicht zutreffend.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
R2810-ONC-1676	ja	ja	laufend	Studienbeginn: 05. September 2017 Datenschnitt für Wirksamkeit und Sicherheit: 04. Januar 2021 Geplantes Studienende: 07. Juli 2023	Cemiplimab i.v. 350 mg, q3w Pemetrexed oder Topotecan oder Irinotecan oder Gemcitabin oder Vinorelbin
i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> );					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-9 ist der 28. Februar 2023.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

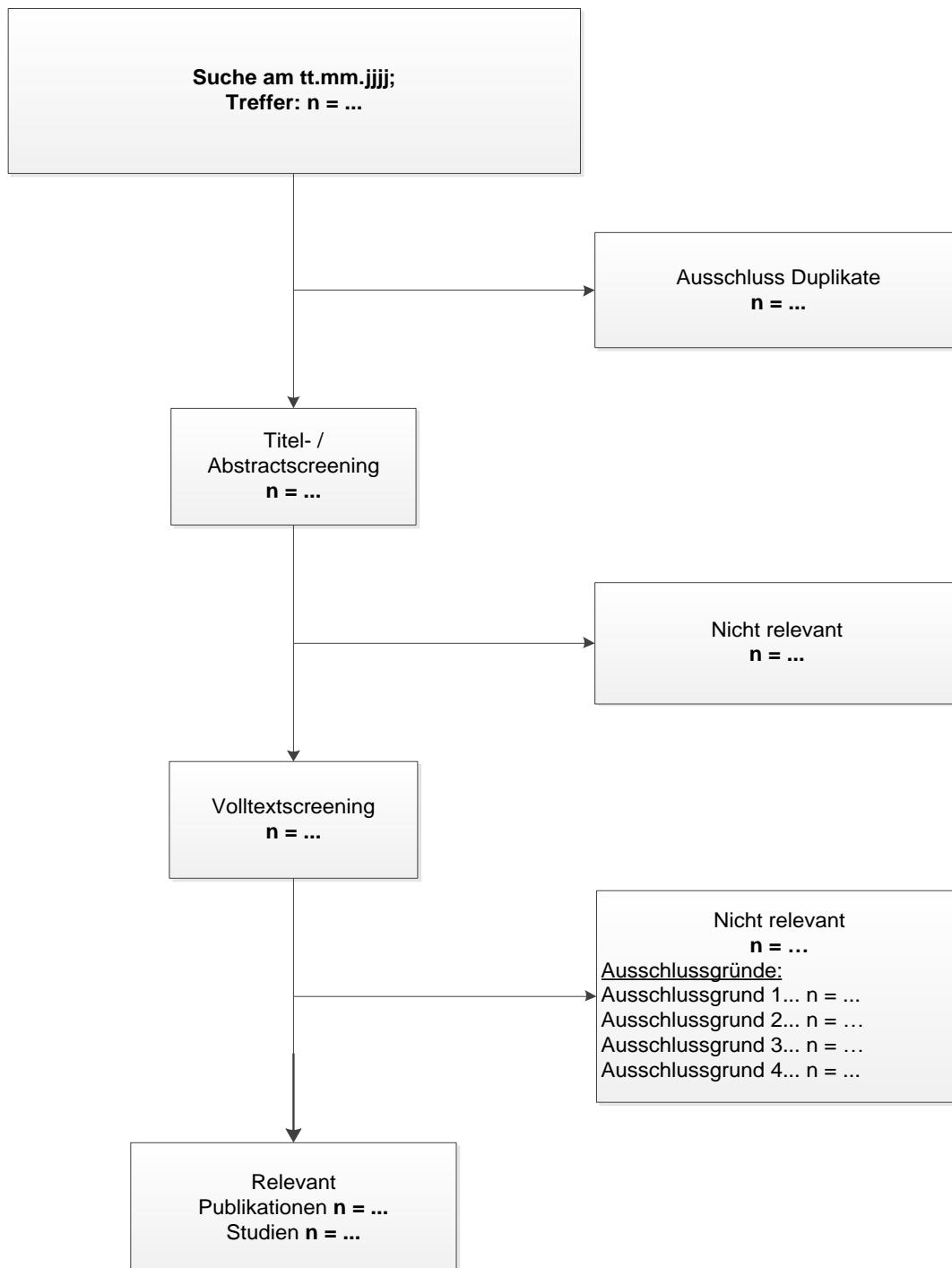
#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*



Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 28. Februar 2023 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab im vorliegenden AWG ergab 56 Treffer, darunter 20 Duplikate. Von den verbliebenen 36 Treffern wurden 29 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen.

Von den restlichen 7 Treffern wurden im Volltextscreening 2 Treffer als relevante Publikationen identifiziert. Hierbei handelt es sich um zwei Primärpublikationen der Zulassungsstudie R2810-ONC-1676 des zu bewertenden Arzneimittels (Oaknin 2022; Tewari 2022). Das Flussdiagramm für die Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-1 aufgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

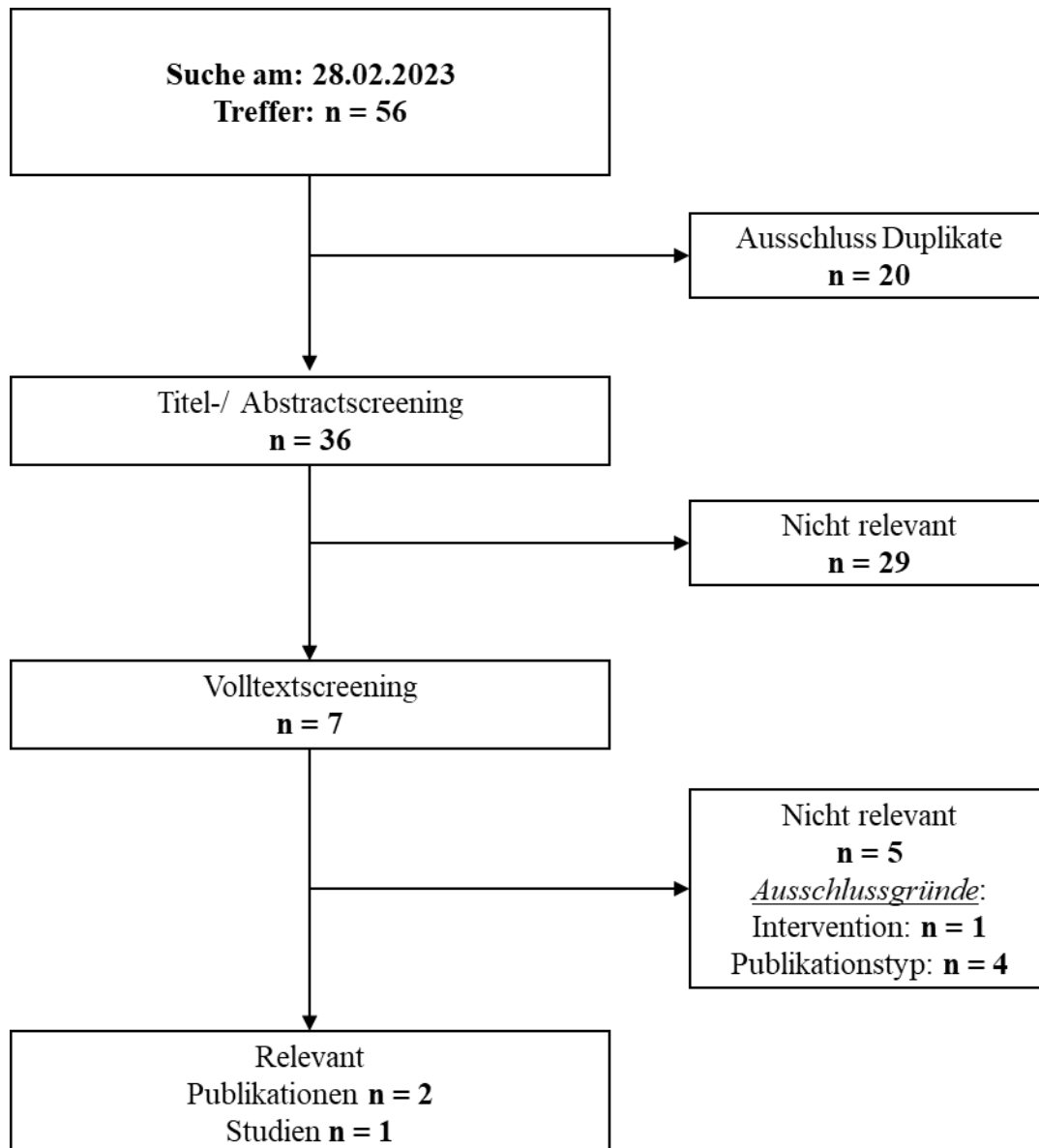


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den direkten Vergleich gegen die ZVT</b>				
R2810-ONC-1676 NCT03257267 2017-000350-19	ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2023)	ja	ja	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>), ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-11 ist der 28. Februar 2023.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-12 ist der 28. Februar 2023. Es konnten keine relevanten Studien zu Cemiplimab im vorliegenden AWG auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
R2810-ONC-1676	ja	ja	nein	ja (Regeneron 2021)	ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2023)	ja (Oaknin 2022; Tewari 2022)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); WHO: Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)</p>						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.



Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
R2810-ONC-1676	Randomisiert, Multizentrisch, Aktivkontrolliert, Offen, Phase III	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Cemiplimab (N=304) CTx <sup>a</sup> (N=304) Exkl. Gemcitabin zugeordnete Patientinnen: Cemiplimab (N=196) CTx (N=183)	<u>Screening-Phase:</u> bis zu 28 Tage <u>Behandlungsphase:</u> bis zu 96 Wochen oder bis • PD • inakzeptable Toxizität <u>Nachbeobachtungsphase:</u> bis zu 20 Wochen <u>Überlebens-Follow-up:</u> alle 90 Tage (± 10) bis Auftreten des 340. OS-Ereignisses <u>Datenschnitt am 31.08.2020:</u> geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 238 Todesfällen (70 %) <u>Datenschnitt am 04.01.2021:</u> geplante Zwischenanalyse für OS, nach Eintreten von etwa 289 Todesfällen (85 %) – post-hoc auf Basis der Ergebnisse als primäre Analyse für Wirksamkeit und Sicherheit festgelegt <u>Datenschnitt am 04.01.2022:</u> Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der OS-	97 Zentren in 14 Ländern: Australien, Belgien, Brasilien, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich  Studienbeginn: 05. September 2017  Datenschnitte: 31. August 2020 04. Januar 2021 04. Januar 2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> OS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> PFS, ORR, DOR, patientenberichtete QoL mittels EORTC QLQ-C30, Nebenwirkungen

---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Ergebnisse; von der EMA für  
die Zulassung berücksichtigt.

a: Therapieoptionen: Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin.

CTx: Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (*quality of life*); N: Anzahl der Patientinnen; ORR: Objektive Ansprechrate (*objective response rate*); OS: Gesamtüberleben (*overall survival*); PD: Krankheitsprogression (*progressive disease*); PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*)

Quelle: (Regeneron 2021)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cemiplimab	CTx	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
R2810-ONC-1676	Behandlung über bis zu 96 Wochen (16 Zyklen à 6 Wochen): Cemiplimab 350 mg i.v., q3w Infusionen über 30 Minuten Infusionen jeweils an Tag 1	Behandlung über bis zu 96 Wochen (16 Zyklen à 6 Wochen): Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1, q3w oder Topotecan 1,0 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1-5, q3w oder Irinotecan 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1, 8, 15 und 22, gefolgt von 10-14 Tagen Pause, q42d oder Gemcitabin 1.000 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 und 8, q3w oder Vinorelbin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 und 8, q3w	Die Patientinnen waren mit Paclitaxel und / oder Bevacizumab vorbehandelt, sofern sie sich für eine derartige Therapie eigneten und ihr zustimmten oder, im Falle von Bevacizumab, die Therapie für sie verfügbar war.  Patientinnen im CTx-Arm, die Pemetrexed erhielten, sollten während der gesamten Behandlungszeit täglich ein niedrig dosiertes Folsäure-Präparat einnehmen und in regelmäßigen Abständen eine intramuskuläre Injektion von 1.000 µg Vitamin B <sub>12</sub> verabreicht bekommen.
CTx: Chemotherapie; i.v.: intravenös; q3w: alle drei Wochen; q42d: alle 42 Tage; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2021)			

Die Patientinnen wurden entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip in einen der beiden Studienarme randomisiert und die Ergebnisse in diesem Studienarm analysiert. Insgesamt enthält das FAS 608 Patientinnen, in beiden Studienarmen jeweils 304 (Tabelle 4-14). Die Wahl der Chemotherapie aus den Optionen für den CTx-Arm lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jede Patientin vor der Randomisierung festgelegt. Im CTx-Arm wurden 121 Patientinnen mit Gemcitabin behandelt. Im Cemiplimab-Arm hätten 108 Patientinnen Gemcitabin erhalten, wären sie in den CTx-Arm randomisiert worden (Regeneron 2023a). Da der G-BA Gemcitabin in der Niederschrift zum Beratungsgespräch als ZVT explizit ausschloss (G-BA 2021), bleiben die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der 121 Patientinnen aus dem CTx-Arm und der 108 Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm im Rahmen dieses Nutzendossiers unberücksichtigt. Im FAS werden somit 379 Patientinnen, 196 im Cemiplimab-Arm und 183 im CTx-Arm, abgebildet. Das SAF umfasst insgesamt 367 Patientinnen, 195 im Cemiplimab-Arm und 172 im CTx-Arm (Regeneron 2023b).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Kategorie	Cemiplimab (N = 196)	CTx (N = 183)
Alter (Jahre)		
MW (StD)	49,6 (10,96)	50,4 (11,45)
Median (Min : Max)	50,0 (22 : 75)	50,0 (28 : 87)
Q1 : Q3	41,0 : 58,5	43,0 : 56,0
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
< 65	180 (91,8)	163 (89,1)
≥ 65	16 (8,2)	20 (10,9)
Abstammung, n (%)		
Weiß	136 (69,4)	123 (67,2)
Schwarz oder Afroamerikanisch	9 (4,6)	12 (6,6)
Asiatisch	41 (20,9)	38 (20,8)
Ureinwohnerin Amerikas oder Alaskas	0	1 (0,5)
Andere	6 (3,1)	3 (1,6)
Unbekannt	1 (0,5)	1 (0,5)
Nicht berichtet	3 (1,5)	5 (2,7)
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)		
Weder hispanisch noch lateinamerikanisch	150 (76,5)	138 (75,4)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	40 (20,4)	38 (20,8)
Nicht berichtet	6 (3,1)	7 (3,8)
Geografische Region, n (%)		
Europa	76 (38,8)	66 (36,1)
Nordamerika	22 (11,2)	25 (13,6)
Asien	39 (19,9)	36 (19,7)
Rest der Welt	59 (30,1)	56 (30,6)
Körpergewicht (kg)		
MW (StD)	67,0 (17,28)	64,6 (16,33)
Median (Min : Max)	65,0 (36,6 : 128,7)	62,0 (35,0 : 120,0)
Q1 : Q3	53,0 : 77,8	52,5 : 75,0
Körpergröße (cm)		
MW (StD)	160,8 (6,58)	160,54 (6,9)
Median (Min : Max)	160,4 (147,0 : 178,0)	160,0 (137,0 : 181,0)
Q1 : Q3	156,0 : 165,0	156,0 : 165,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
MW (StD)	25,9 (6,37)	25,0 (5,80)
Median (Min : Max)	24,9 (14,2 : 49,0)	24,1 (15,4 : 43,7)
Q1 : Q3	21,3 : 29,1	20,5 : 28,5
ECOG-PS, n (%)		
0	83 (42,3)	69 (37,7)
1	113 (57,7)	114 (62,3)
BMI: Body Mass Index; CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FAS: Full Analysis Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); StD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)		

Tabelle 4-17: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Kategorie	Cemiplimab (N = 196)	CTx (N = 183)
Histologie/Zytologie, n (%) <sup>a</sup>		
Plattenepithelkarzinom	161 (82,1)	137 (74,9)
Adenokarzinom	30 (15,3)	41 (22,4)
Adenosquamöses Karzinom	5 (2,6)	5 (2,7)
Differenzierungsgrad, n (%)		
Mäßig differenziert	53 (27,0)	53 (29,0)
Schlecht differenziert	49 (25,0)	51 (27,9)
Undifferenziert	2 (1,0)	1 (0,5)
Unbekannt	72 (36,7)	64 (35,0)
Gut differenziert	20 (10,2)	14 (7,7)
Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Monate) <sup>b</sup>		
MW (StD)	39,4 (38,00)	41,2 (41,41)
Median (Min : Max)	28,5 (4,8 : 249,3)	28,3 (4,3 : 296,4)
Q1 : Q3	16,6 : 47,1	16,4 : 50,6
Ausmaß der Erkrankung zu Screening, n (%)		
Metastasiert	183 (93,4)	174 (95,1)
Rezidiert/persistierend	13 (6,6)	9 (4,9)
PD-L1-Status zu Baseline, n (%) <sup>c</sup>		
Unbekannt	105 (53,6)	103 (56,3)
< 1	29 (14,8)	30 (16,4)
≥ 1	62 (31,6)	50 (27,3)
Vorherige systemische Therapielinien <sup>d</sup>		
n	196	183
MW (StD)	2,3 (1,20)	2,5 (1,24)
Median (Min : Max)	2,0 (1 : 8)	2,0 (1 : 8)
Q1 : Q3	1,5 : 3,0	2,0 : 3,0
Vorherige systemische Therapielinien, n (%) <sup>d</sup>		
1	49 (25,0)	33 (18,0)
2	84 (42,9)	76 (41,5)
3	38 (19,4)	46 (25,1)
4	16 (8,2)	14 (7,7)
5	5 (2,6)	9 (4,9)
6	1 (0,5)	3 (1,6)
7	2 (1,0)	1 (0,5)
8	1 (0,5)	1 (0,5)
Vorherige Bevacizumab-Therapie, n (%)		
Ja	89 (45,4)	85 (46,4)
Nein	107 (54,6) <sup>c</sup>	98 (53,6) <sup>c</sup>
Vorherige Paclitaxel-Therapie, n (%)		
Ja	168 (85,7)	169 (92,3)
Nein	28 (14,3) <sup>c</sup>	14 (7,7) <sup>c</sup>
Krankheitsprogression nach vorheriger platinbasierter Therapie, n (%)		
≤ 6 Monate	174 (88,8)	165 (90,2)
> 6 Monate	18 (9,2)	16 (8,7)
Fehlend <sup>e</sup>	4 (2,0)	2 (1,1)

Kategorie	Cemiplimab (N = 196)	CTx (N = 183)
a: Zuordnung per IWRS. b: Berechnung = Datum der Randomisierung minus Datum des Erstdiagnose, dividiert durch 30,4375. c: Eigene Berechnung. d: Therapielinien jeglicher Art. e: 11 Patientinnen mit unvollständigem Datum der Krankheitsprogression, daher nicht zuzuordnen. CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; Q: Quartil; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); StD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studie R2810-ONC-1676**

Bei der Studie R2810-ONC-1676 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Phase III-Studie an erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 entweder Cemiplimab 350 mg q3w oder CTx nach ärztlicher Maßgabe, bestehend aus Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Vinorelbin oder Gemcitabin, zugeteilt (Tabelle 4-15). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom/adenosquamöses Karzinom), geografischer Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt), Vortherapie mit Bevacizumab (ja, nein) und Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) (0, 1) mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (*interactive web response system*, IWRS). Gemäß Originalprotokoll bis einschließlich Protokoll-Amendment 4 wurden Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamösem Karzinom in die Studie aufgenommen. Ab Protokoll-Amendment 5 kamen ausschließlich Patientinnen mit plattenepithelialer Histologie zur Studienteilnahme in Betracht. Regeneron begründete diese Entscheidung zum einen damit, dass in der Gesamtanalyse der Studien weltweit etwa 85 % der

Zervixkarzinome eine plattenepitheliale Histologie aufwiesen. Zum anderen deuteten neuere Daten aus Studien mit PD-1-Inhibitoren darauf hin, dass diese Wirkstoffe beim Zervixkarzinom mit der plattenepithelialen Histologie wirksam sind (Regeneron 2021).

Für die vorliegende Nutzenbewertung basiert die Analyse der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte auf dem Full Analysis Set (FAS). Das FAS umfasst 379 randomisierte Patientinnen, 196 im Cemiplimab-Arm und 183 im CTx-Arm, da diejenigen Patientinnen von der Analyse ausgeschlossen werden, die vor Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden. Ein Zervixkarzinom mit plattenepithelialer Histologie lag bei 298 Patientinnen (78,6 %) vor, ein Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom bei 81 Patientinnen (21,3 %). Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline fielen für die Patientinnen mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie vergleichbar aus (Regeneron 2021).

Die Baseline-Charakteristika der Patientinnen ließen zwischen den beiden Studienarmen keine nennenswerten Unterschiede erkennen (Tabelle 4-16, Tabelle 4-17). In beiden Studienarmen lag das mediane Alter bei 50 Jahren, die Mehrheit der Patientinnen hatte eine weiße Hautfarbe (69,4 % bzw. 67,2 %) und einen ECOG-PS von 1 (57,7 % bzw. 62,3 %) (Tabelle 4-16). Die Tumorphistologie zeigte in beiden Studienarmen mit 82,1 % bzw. 74,9 % eine überwiegend plattenepitheliale Ausprägung. Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Randomisierung betrug im Median 28,5 bzw. 28,3 Monate. Bei fast allen Patientinnen (93,4 % bzw. 95,1 %) lagen zu Screening Fernmetastasen vor. Entsprechend den Studieneinschlusskriterien waren alle Patientinnen systemisch vorbehandelt. Knapp die Hälfte (42,9 % bzw. 41,5 %) hatten zwei vorherige Therapielinien abgeschlossen. Ebenfalls etwa die Hälfte der Patientinnen (45,4 % bzw. 46,4 %) waren mit Bevacizumab und fast alle Patientinnen (85,7 % bzw. 92,3 %) mit Paclitaxel vorbehandelt. Zu einer Krankheitsprogression kam es bei der Mehrheit der Patientinnen (88,8 % bzw. 90,2 %) innerhalb der ersten sechs Monate nach platinbasierter Vortherapie (Tabelle 4-17).

Die erwartete Studiendauer von Beginn des Screenings bis zur finalen Analyse des OS beträgt 43 Monate. Sie besteht aus einer Screeningphase von bis zu 28 Tagen, einer Behandlungsphase von bis zu 96 Wochen (16 Zyklen à 6 Wochen), einer Nachbeobachtungsphase von bis zu 20 Wochen sowie einem Überlebens-Follow-up alle 90 Tage ( $\pm 10$ ) bis Auftreten des 340. OS-Ereignisses.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war OS, sekundäre Hauptwirksamkeitsendpunkte umfassten PFS und objektive Ansprechrate (*objective response rate*, ORR) (komplettes Ansprechen (*complete response*, CR) oder partielles Ansprechen (*partial response*, PR)). Zu weiteren sekundären Endpunkten zählten Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR), HRQoL und Nebenwirkungen.

Während der randomisierten Behandlungsphase waren zwei Zwischenanalysen für die Population mit plattenepithelialer Histologie vorab geplant: die erste nach Auftreten von etwa 238 OS-Ereignissen (70 % der gesamten OS-Ereignisse) und die zweite nach Auftreten von etwa 289 OS-Ereignissen (85 % der gesamten OS-Ereignisse). Der primäre Studienendpunkt

OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse (Datenschnitt 04. Januar 2021) erreicht. Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber CTx bei den Patientinnen mit plattenepithelialer Histologie wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt auf einstimmige Empfehlung des IDMC vorzeitig beendet. Somit stellen die zum Datenschnitt 04. Januar 2021 erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit die Primäranalyse der Studie dar und werden im Rahmen des Dossiers zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Mit Datenschnitt 04. Januar 2022 erfolgte eine Post-hoc-Analyse zur Aktualisierung der Ergebnisse des primären Studienendpunkts OS. Die OS-Daten dieses weiteren Datenschnitts wurden von der EMA für die Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG mitberücksichtigt und werden in diesem Nutzendossier ergänzend zu den OS-Ergebnissen des Datenschnitts vom 04. Januar 2021 dargestellt. Die mediane Behandlungsdauer wurde mit 4,9 Monaten im Cemiplimab-Arm und 3,9 Monaten im CTx-Arm bereits zum Datenschnitt 04. Januar 2021 erreicht. Zu diesem Zeitpunkt dauerte die Behandlung bei 29 Patientinnen im Cemiplimab-Arm (14,8 %) bzw. drei Patientinnen im CTx-Arm (1,6 %) noch an; sieben Patientinnen (3,6 %) im Cemiplimab-Arm hatten die Behandlung protokollgemäß komplettiert (keine im CTx-Arm), und bei 158 Patientinnen (80,6 %) bzw. 170 Patientinnen (92,9 %) kam es zu einem vorzeitigem Behandlungsabbruch. Häufigste Ursache für den Behandlungsabbruch war eine Krankheitsprogression (62,2 % bzw. 75,4 %) (Regeneron 2023b). Ein Jahr später erhielten noch zwei Patientinnen (1,0 %) im Cemiplimab-Arm Studienmedikation, 25 Patientinnen (12,8 %) hatten die Behandlung protokollgemäß komplettiert (jeweils keine im CTx-Arm). Der Anteil der Patientinnen mit vorzeitigem Behandlungsabbruch und Krankheitsprogression als primärem Abbruchgrund änderte sich in beiden Studienarmen mit 85,2 % bzw. 94,5 % sowie 65,3 % bzw. 76,0 % geringfügig gegenüber dem Datenschnitt vom 04. Januar 2021 (Regeneron 2023b).

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 waren 250 Patientinnen verstorben, 119 (60,7 %) im Cemiplimab-Arm und 131 (71,5 %) im CTx-Arm. Die geschätzte mediane Überlebenszeit fiel im Cemiplimab-Arm mit 12,7 Monaten statistisch signifikant länger aus als im CTx-Arm mit 8,0 Monaten. Mit 31 Patientinnen im Cemiplimab-Arm gegenüber 13 Patientinnen im CTx-Arm erreichten mehr Patientinnen eine Response, die mit einer geschätzten medianen Dauer (DOR) von 17,3 gegenüber 7,5 Monaten auch länger anhielt. Der Anteil der zensierten Patientinnen (inklusive der Patientinnen mit persistierendem Ansprechen) lag bei 71,0 % bzw. 15,4 % (Tabelle 4-28) (Regeneron 2023b). Zum Datenschnitt 04. Januar 2022 waren 291 Patientinnen verstorben, 140 (71,4 %) im Cemiplimab-Arm und 151 (82,5 %) im CTx-Arm. Die statistisch signifikante Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber CTx hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich auch ein Jahr nach der primären Analyse. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug 12,4 bzw. 8,0 Monate (Regeneron 2023b).

Die Beurteilung der HRQoL erfolgte anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen für diejenigen Patientinnen, die zum entsprechenden Erhebungszeitpunkt in der Studie waren und für die mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der einzelnen Kategorien des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei über 90 %. Lediglich in Zyklus 8 im CTx-Arm fiel der Rücklauf mit 88,9 %



geringfügig niedriger aus. Bei den Time-to-Event-Analysen zeigten sich sowohl hinsichtlich der Krankheitssymptomatik als auch der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität für zahlreiche Kategorien statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Cemiplimab. Eine statistisch signifikante Überlegenheit von CTx wurde für keine Kategorie beobachtet (Regeneron 2023b). Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu den Lebensqualitätsmaßen werden durch abnehmende Stichprobengrößen und folglich sehr große Standardabweichungen zu den späteren Zeitpunkten beeinträchtigt.

Zur Ergebnisdarstellung der Nebenwirkungen wurde das SAF herangezogen, das zum Datenschnitt 04. Januar 2021 insgesamt 367 Patientinnen (195 im Cemiplimab-Arm und 172 im CTx-Arm) umfasste. Patientinnen, die vor Randomisierung vom Prüfarzt einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, waren von der Analyse ausgeschlossen. In den beiden Studienarmen trat bei 173 Patientinnen (88,7 %) bzw. 152 Patientinnen (88,4 %) mindestens ein UE auf (Regeneron 2023b). Insgesamt wies Cemiplimab in der Studie R2810-ONC-1676 für UE gesamt und schwere UE eine bessere Verträglichkeit auf als die CTx. SUE, einschließlich mit dem Tod assoziierter SUE, und UE, die zum Behandlungsabbruch führten, traten unter Cemiplimab dagegen häufiger auf als unter CTx. Dieses Sicherheitsergebnis von Cemiplimab entspricht dem, das bei der Behandlung mit einem PD-1-Checkpoint-Inhibitor zu erwarten ist, unter Berücksichtigung, dass immunvermittelte UE – wenngleich selten – tödlich enden können. Insgesamt wird die Toxizität von Cemiplimab als kontrollierbar angesehen. In der Studie R2810-ONC-1676 wurden keine neuen Ereignisse oder besonders häufig auftretende bekannte Ereignisse berichtet. Wichtig ist, dass die Inzidenz der UE in den vier Kategorien, UE gesamt, SUE, schwere UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, keinen Zusammenhang mit dem bekannten PD-L1-Status zu haben scheint (EMA 2022).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Insgesamt wurde gut die Hälfte der Patientinnen in Ländern der westlichen Welt rekrutiert und behandelt (37,4 % in Europa, 12,4 % in Nordamerika und 7,9 % in Australien) (Regeneron 2021). Die Charakteristika der Studienpopulation spiegeln den Praxisalltag in Deutschland wider. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte eine weiße Hautfarbe (68,3 %). Das mediane Alter betrug 50 Jahre. Nach Aussage des Robert Koch-Instituts (RKI) liegen die Erkrankungsraten bei Frauen mit Zervixkarzinom in der Altersgruppe 35 bis < 60 Jahre am höchsten (RKI 2020). Darüber hinaus erfolgt die Verabreichung von Cemiplimab im Rahmen der Studie entsprechend der Zulassung. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
R2810-ONC-1676	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie R2810-ONC-1676 adäquat und verdeckt mittels IWRS. Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung auf Studienebene dar, da der primäre Endpunkt OS, der definitionsgemäß keiner subjektiven Beurteilung unterworfen ist, sowie die Sicherheitsendpunkte von einem IDMC bewertet wurden, dessen Mitglieder nur im Falle einer notwendigen Risiko-Nutzen-Abschätzung Informationen zur Zuteilung der Studienmedikation erhielten (Regeneron 2020). Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle zum Datenschnitt 04. Januar 2021 erhobenen Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien HRQoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft (Tabelle 4-18).

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
R2810-ONC-1676	OS	PFS <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30, (Funktionsskalen, globaler	UE gesamt SUE

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen)	Gesundheitsstatus / QoL	Schwere UE <sup>b</sup> Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse
<p>a: Ergänzende Darstellung der Ergebnisse für ORR und DOR  b: Schwere UE entsprechen CTCAE Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); DOR: Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ORR: Objektive Ansprechrate (<i>objective response rate</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); QoL: Lebensqualität (<i>quality of life</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se</p>		

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS) - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts OS

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1676	<p>OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Patientinnen ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt der Datenschnitte am 04. Januar 2021 bzw. am 04. Januar 2022 wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung anhand IWRS erfolgte für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) und für die Gesamtpopulation nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) sowie nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt). Neben Anzahl der Patientinnen mit Ereignis bzw. der zensierten Patientinnen sowie medianem OS wurde die geschätzte Überlebensrate über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, zum Datenschnitt 04. Januar 2021. Ergänzend werden die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse zum Datenschnitt 04. Januar 2022 für die Gesamtpopulation dargestellt.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1676	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme der Patientinnen, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund der Definition des Ereignisses auch bei offenem Studiendesign ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen. Damit wird der Vorgabe des G-BA gefolgt, der Gemcitabin als ZVT für Cemiplimab im vorliegenden AWG explizit ausschloss (G-BA 2021). Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft (Tabelle 4-21).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt OS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04. Januar 2021)

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
Ereignis, n (%)	119 (60,7)	131 (71,6)	
Zensiert, n (%)	77 (39,3)	52 (28,4)	
Median, Monate [95 %-KI] <sup>a</sup>	12,7 [8,9; 15,2]	8,0 [7,0; 9,7]	
HR [95 %-KI] <sup>b</sup>			0,68 [0,53; 0,87]
p-Wert <sup>b</sup>			<b>0,0026</b>

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI] <sup>a</sup>			
6 Monate	66,6 [59,5; 72,7]	63,4 [55,7; 70,2]	
12 Monate	53,6 [46,2; 60,5]	33,3 [25,9; 40,9]	
18 Monate	33,9 [26,0; 41,9]	16,7 [10,7; 23,9]	
24 Monate	23,0 [15,0; 32,0]	10,3 [5,0; 18,0]	
30 Monate	23,0 [15,0; 32,0]	8,3 [3,3; 16,1]	
Datenschnitt 04. Januar 2021			
a: Kaplan-Meier-Schätzer.			
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.			
CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )			
Quelle: (Regeneron 2023b)			

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 waren 119 Patientinnen (60,7 %) im Cemiplimab-Arm verstorben, verglichen mit 131 Patientinnen (71,6 %) im CTx-Arm. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug zum Datenschnitt im Cemiplimab-Arm 12,7 Monate, im CTx-Arm 8,0 Monate. Die Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen fielen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (HR 0,68; 95 %-KI [0,525; 0,873]). Die Überlegenheit von Cemiplimab zeigt sich insbesondere in den deutlich höheren geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeiten zu den Zeitpunkten 12 bis 30 Monate nach Behandlungsbeginn. Bei den Patientinnen im Cemiplimab-Arm lag sie 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei 53,6 % (95 %-KI [46,2; 60,5]) und nach 30 Monaten bei 23,0 % (95 %-KI [15,0; 32,0]), während sie bei den Patientinnen im CTx-Arm nach 12 Monaten mit 33,3 % (95 %-KI [25,9; 40,9]) und nach 30 Monaten mit 8,3 % (95 %-KI [3,3; 16,1]) deutlich niedriger ausfiel (Tabelle 4-22).

Die Studienergebnisse zum Datenschnitt 04. Januar 2021 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil der Patientinnen unter Cemiplimab gegenüber der CTx nach ärztlicher Maßgabe.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-2 dargestellt.



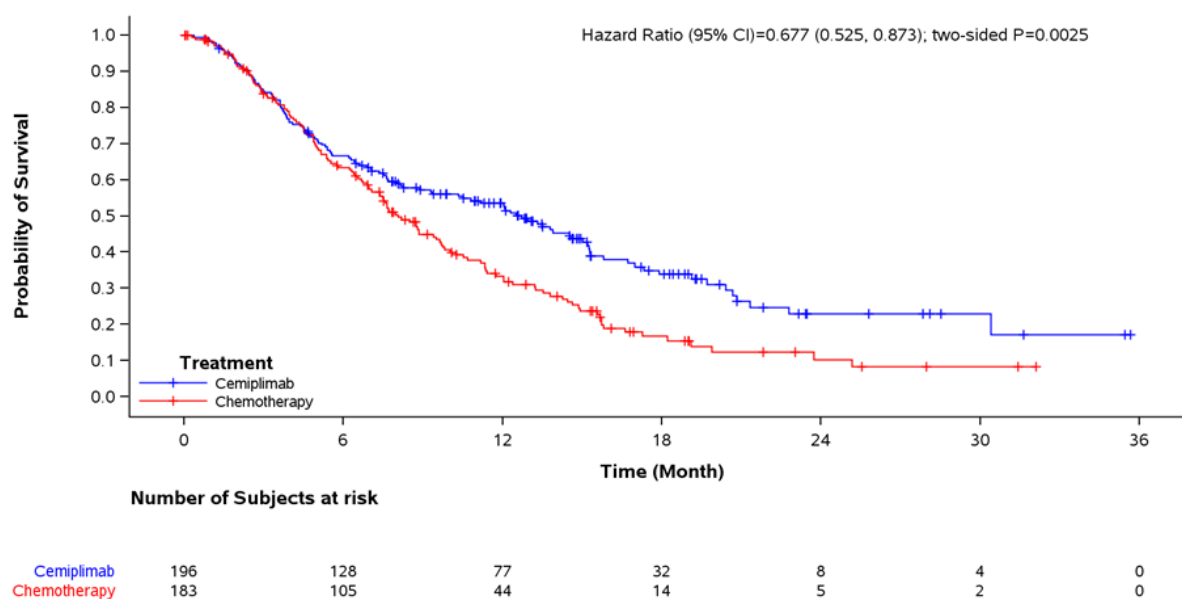


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse des OS zum Datenschnitt vom 04. Januar 2022 dargestellt, die von der EMA für die Zulassung von Cemiplimab im vorliegenden AWG mitberücksichtigt wurden.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 04. Januar 2022)

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
Ereignis, n (%)	140 (71,4)	151 (82,5)	
Zensiert, n (%)	56 (28,6)	32 (17,5)	
Median, Monate [95 %-KI] <sup>a</sup>	12,4 [8,3; 14,9]	8,0 [7,0; 9,7]	
HR [95 %-KI] <sup>b</sup>			0,63 [0,50; 0,79]
p-Wert <sup>b</sup>			<b>0,0001</b>
Überlebenswahrscheinlichkeit, % [95 %-KI] <sup>a</sup>			
6 Monate	66,6 [59,5; 72,7]	63,4 [55,7; 70,2]	
12 Monate	52,4 [45,1; 59,2]	34,4 [27,2; 41,7]	
18 Monate	35,3 [28,5; 42,4]	18,1 [12,6; 24,4]	
24 Monate	29,7 [23,2; 36,4]	10,4 [6,1; 16,1]	
30 Monate	24,0 [17,5; 31,1]	6,4 [2,9; 11,7]	
36 Monate	22,6 [16,1; 29,9]	5,1 [2,0; 10,4]	
Datenschnitt 04. Januar 2022			

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS. CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben ( <i>overall survival</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)			

Zum Datenschnitt 04. Januar 2022 waren 140 Patientinnen (71,4 %) im Cemiplimab-Arm verstorben, verglichen mit 151 Patientinnen (82,5 %) im CTx-Arm. Die geschätzte mediane Überlebenszeit betrug zum Datenschnitt im Cemiplimab-Arm 12,4 Monate, im CTx-Arm 8,0 Monate. Die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen zugunsten von Cemiplimab fielen mit einem HR von 0,626 (95 %-KI [0,495; 0,793]) noch deutlicher aus als zum Datenschnitt am 04. Januar 2021 (Tabelle 4-22). Auch für die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit ab 24 Monaten nach Behandlungsbeginn vergrößerten sich die Unterschiede zwischen den Studienarmen weiter zugunsten von Cemiplimab (Tabelle 4-23).

Die Studienergebnisse zum Datenschnitt 04. Januar 2022 verdeutlichen den anhaltenden statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil der Patientinnen unter Cemiplimab gegenüber der CTx nach ärztlicher Maßgabe.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-3 dargestellt.

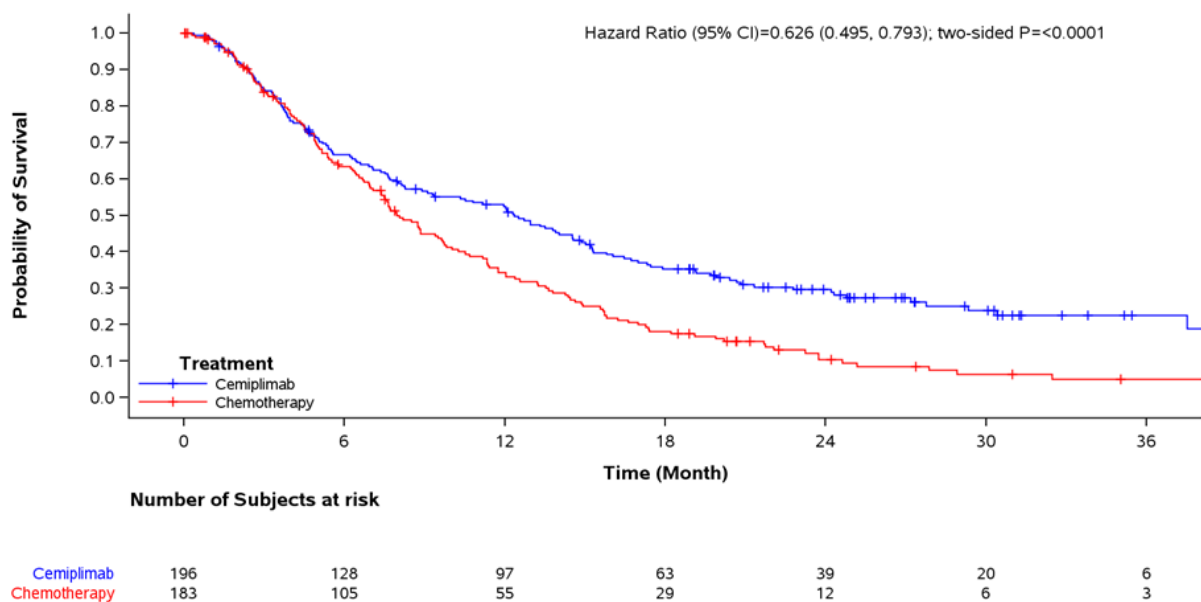


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2022

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts PFS

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1676	<p>PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Es wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod zum Datenschnitt am 04. Januar 2021 wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Tumorbewertung zensiert.</li> <li>• Patientinnen ohne auswertbare Tumorbewertung nach Randomisierung und ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> </ul> <p>Die Bestimmung des PFS basierte auf bildgebenden Verfahren anhand der RECIST 1.1-Kriterien. Die Bewertung des Endpunkts erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) wurde durch ein stratifiziertes Cox-Regressionsmodell, welches die Behandlung als Kovariate beinhaltet, geschätzt. Die Stratifizierung anhand IWRS erfolgte für die Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) und für die Gesamtpopulation nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) sowie nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt). Neben Anzahl der Patientinnen mit Ereignis bzw. der zensierten Patientinnen sowie medianem PFS wurde der geschätzte Anteil der Patientinnen ohne Krankheitsprogression über bestimmte Zeitabstände von 6 bis 30 Monaten, einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.</p> <p>Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, zum Datenschnitt 04. Januar 2021.</p>
<p>FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1676	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen. Damit wird der Vorgabe des G-BA gefolgt, die Gemcitabin als ZVT für Cemiplimab im vorliegenden AWG explizit ausschloss (G-BA 2021). Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor (Tabelle 4-25).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PFS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
Ereignis, n (%)	160 (81,6)	165 (90,2)	
PD, n (%)	135 (68,9)	130 (71,0)	
Tod, n (%)	25 (12,8)	35 (19,1)	
Zensiert, n (%)	36 (18,4)	18 (9,8)	
Median, Monate [95 %-KI] <sup>a</sup>	2,8 [2,3; 3,9]	2,9 [2,7; 3,7]	
HR [95 %-KI] <sup>b</sup>			0,77 [0,62; 0,97]
p-Wert <sup>b</sup>			<b>0,0245</b>
Geschätzte Ereignisfreiheit, % [95 %-KI] <sup>a</sup>			
6 Monate	34,5 [27,9; 41,2]	24,8 [18,6; 31,5]	
12 Monate	22,6 [16,8; 29,0]	8,1 [4,5; 13,0]	
18 Monate	15,0 [9,6; 21,6]	NE [NE; NE]	
24 Monate	10,6 [5,6; 17,5]	NE [NE; NE]	
30 Monate	7,1 [2,2; 16,1]	NE [NE; NE]	
Datenschnitt 04. Januar 2021			
a: Kaplan-Meier-Schätzer.			
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.			
CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen;			

Endpunkt	Cemiplimab (N=196)	CTx (N=183)	Cemiplimab vs. CTx
n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); PD: Krankheitsprogression ( <i>progressive disease</i> ); PFS: Progressionsfreies Überleben ( <i>progression-free survival</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )			
Quelle: (Regeneron 2023b)			

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde bei 36 Patientinnen (18,4 %) im Cemiplimab-Arm weder ein Fortschreiten der Erkrankung noch ein Sterbedatum dokumentiert. Bis zu diesem Zeitpunkt trat bei insgesamt 160 Patientinnen (81,6 %) ein Ereignis auf, bei 135 Patientinnen (69,8 %) in Form einer Krankheitsprogression, weitere 25 Patientinnen (12,8 %) waren verstorben. Im Gegensatz dazu verblieben im CTx-Arm bis zum Datenschnitt 18 Patientinnen (9,8 %) ohne Ereignis. Mit 35 Patientinnen (19,1 %) verstarben im CTx-Arm mehr Patientinnen vor dokumentierter Krankheitsprogression als im Cemiplimab-Arm. Für die progressionsfreie Überlebenszeit zeigte sich im Behandlungsverlauf ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab (HR 0,772; 95 %-KI [0,616; 0,967]), wenngleich die geschätzte mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens mit 2,8 Monaten (Cemiplimab) bzw. 2,9 Monaten (CTx) 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]) geschätzt. Da das maximale PFS im CTx-Arm 17 Monate betrug, sind vergleichende Auswertungen zu späteren Zeitpunkten im Behandlungsverlauf dieser Patientinnen nicht berechenbar (Tabelle 4-26).

Insgesamt verdeutlichen die Studienergebnisse zum Datenschnitt 04. Januar 2021 einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patientinnen im Cemiplimab-Arm gegenüber denjenigen im CTx-Arm.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-4 dargestellt.

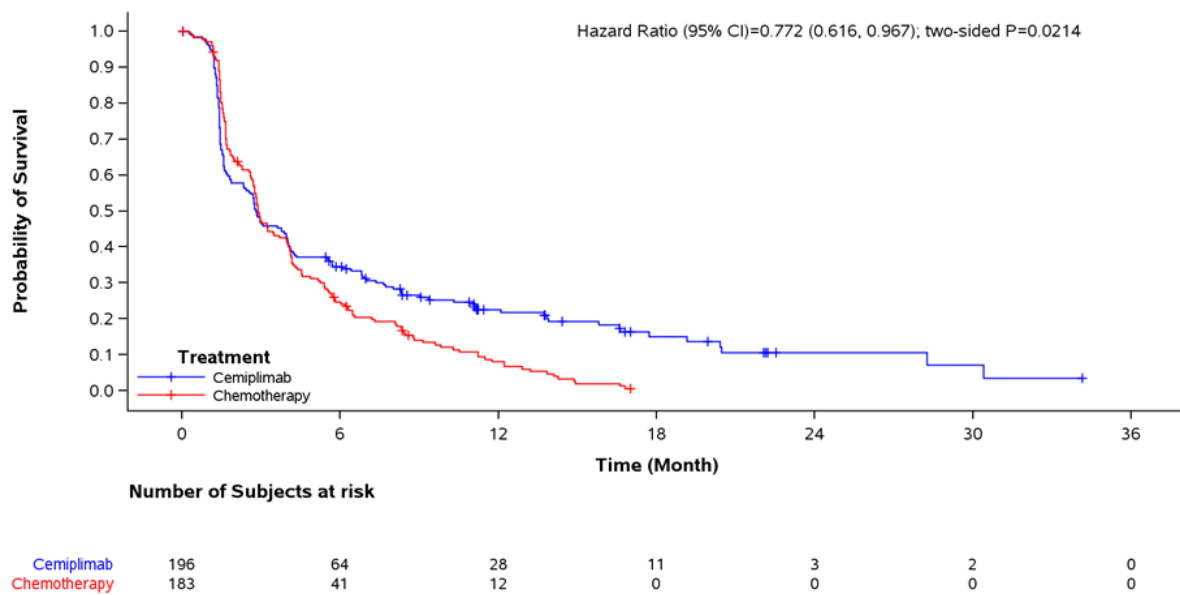


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; PFS: Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

### Ergänzende Ergebnisse für ORR und DOR

Zur Überprüfung der Robustheit der PFS-Ergebnisse werden ergänzend die Ergebnisse von ORR und DOR dargestellt. Die präsentierten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, zum Datenschnitt 04. Januar 2021.

Die ORR wurde definiert als das Verhältnis der Anzahl der Patientinnen mit bestätigter CR oder PR zur Anzahl der Patientinnen im FAS. Die ORR wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) erfasst. Die Bewertung erfolgte durch den Prüfarzt anhand der RECIST 1.1-Kriterien.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt ORR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab	CTx	Cemiplimab versus CTx		
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert	RR <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert	RD <sup>c</sup> [95 %-KI] p-Wert
31/196 (15,8) [11,0; 21,7]	13/183 (7,1) [3,8; 11,8]	2,33 [1,17; 4,64] <b>0,0074</b>	2,11 [1,15; 3,89] <b>0,0166</b>	7,11 [-0,55; 14,77] 0,0690
<p>ORR entsprechend CR + PR mit Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen</p> <p>Datenschnitt 04. Januar 2021</p> <p>a: Exakte Clopper-Pearson-KI.</p> <p>b: Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Stratifizierung nach geografischer Region und Histologie</p> <p>c: Abgeleitet aus logistischer Regression mit der Behandlung als einzigem festem Faktor</p> <p>CR: Komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>); CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ansprechen; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (<i>objective response rate</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>				

Für den ergänzenden Endpunkt ORR verzeichneten 31 Patientinnen (15,8 %) (95 %-KI [11,0; 21,7]) im Cemiplimab-Arm ein komplettes oder partielles Ansprechen, verglichen mit 13 Patientinnen (7,1 %) (95 %-KI [3,8; 11,8]) im CTx-Arm. Die Cemiplimab-Monotherapie zeigte somit auch für den ergänzenden Endpunkt ORR eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der CTx nach ärztlicher Maßgabe (Tabelle 4-27).

Die Ergebnisse stützen die Ergebnisse des PFS (Tabelle 4-26).

Die DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem Beginn der Krankheitsprogression (anhand der RECIST1.1-Kriterien) oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patientinnen ohne dokumentierte Krankheitsprogression oder Tod zum Datenschnitt am 04. Januar 2021 wurden zum letzten Zeitpunkt einer validen Tumorbewertung zensiert. Die Bewertung der DOR erfolgte durch den Prüfarzt.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den ergänzenden Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt	Cemiplimab (N=31)	CTx (N=13)	Cemiplimab vs. CTx
DOR (CR oder PR) Ereignis, n (%)	9 (29,0)	11 (84,6)	



Endpunkt	Cemiplimab (N=31)	CTx (N=13)	Cemiplimab vs. CTx
Zensiert, n (%)	22 (71,0)	2 (15,4)	
Median, Monate [95 %-KI] <sup>a</sup>	17,3 [16,2; NE]	7,5 [3,7; 9,9]	
HR [95 %-KI] <sup>b</sup>			0,11 [0,03; 0,34]
p-Wert <sup>b</sup>			0,0002
Geschätzter Anteil Patientinnen ohne Ereignis, % [95 %-KI] <sup>a</sup>			
6 Monate	90,2 [72,6; 96,7]	74,6 [39,8;91,1]	
12 Monate	85,5 [65,1; 94,4]	0,0 [NE; NE]	
18 Monate	38,8 [10,1; 67,7]	0,0 [NE; NE]	
24 Monate	38,8 [10,1; 67,7]	0,0 [NE; NE]	
30 Monate	19,4 [1,2; 54,3]	0,0 [NE; NE]	
Beobachtete DOR (CR oder PR), Monate			
Min : Max	3,9 : 32,7	2,7 : 11,8	
Beobachtete DOR (CR oder PR), n (%)			
< 6 Monate	5 (16,1)	5 (38,5)	
≥ 6 Monate	26 (83,9)	8 (61,5)	
≥ 12 Monate	11 (35,5)	0	
≥ 18 Monate	3 (9,7)	0	
≥ 24 Monate	2 (6,5)	0	
≥ 30 Monate	1 (3,2)	0	
≥ 36 Monate	0	0	
Datenschnitt 04. Januar 2021			
a: Kaplan-Meier-Schätzer.			
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.			
CR: Komplettes Ansprechen ( <i>complete response</i> ); CTx: Chemotherapie; DOR: Dauer des Ansprechens ( <i>duration of response</i> ); FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); PR: Partielles Ansprechen ( <i>partial response</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )			
Quelle: (Regeneron 2023b)			

Für den ergänzenden Endpunkt DOR fiel die mediane Dauer des kompletten oder partiellen Ansprechens mit 17,3 Monaten im Cemiplimab-Arm statistisch signifikant länger aus als mit 7,5 Monaten im CTx-Arm (HR 0,105; 95 %-KI [0,032; 0,340]). Bei der Mehrzahl der Patientinnen im Cemiplimab-Arm (N=22 (71,0 %)) persistierte das Ansprechen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 04. Januar 2021. Zwölf bzw. 24 Monate nach dem initialen Therapieansprechen dauerte das geschätzte Ansprechen bei 85,5 % (95 %-KI [65,1; 94,4]) bzw. 38,8 % (95 %-KI [10,1; 67,7]) der Patientinnen noch an. Die beobachtete Ansprechdauer umfasste 3,9 bis 32,7 Monate, wobei die deutliche Mehrheit der Patientinnen (N=26 (83,9 %)) ein länger als sechs Monate andauerndes Ansprechen aufwies. Bei 11 Patientinnen (35,5 %) hielt das Ansprechen mindestens 12 Monate an. Im CTx-Arm zeigten lediglich zwei

Patientinnen (15,4 %) ein zum Zeitpunkt des Datenschnitts andauerndes Therapieansprechen. Der geschätzte Anteil der Patientinnen mit andauerndem Ansprechen betrug sechs Monate nach dem initialen Therapieansprechen 74,6 %. Das beobachtete Ansprechen lag zwischen 2,7 und 11,8 Monaten und überdauerte bei acht Patientinnen (61,5 %) mindestens sechs Monate. Bei keiner Patientin hielt das Therapieansprechen 12 Monate oder länger an (Tabelle 4-28).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in der nachfolgenden Abbildung 4-5 dargestellt.

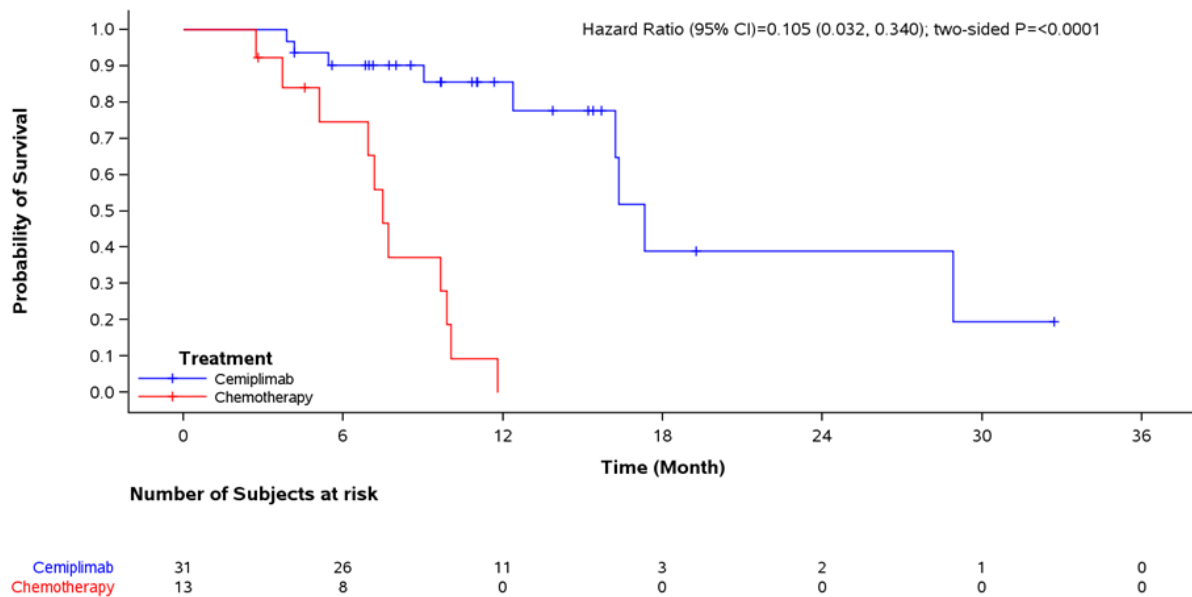


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den ergänzenden Endpunkt DOR aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); DOR: Dauer des Ansprechens (*duration of response*); FAS: Full Analysis Set; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Cemiplimab zeigte auch für den ergänzenden Endpunkt DOR eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der CTx nach ärztlicher Maßgabe. Diese Ergebnisse stützen somit ebenfalls die Ergebnisse der PFS-Analyse.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1676	<p>Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst:</p> <p>Symptomskalen (7 Fragen)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18)</li> <li>2. Schmerz (Fragen 9, 19)</li> <li>3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)</li> </ol> <p>Einzelfragen (6 Fragen)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Dyspnoe (Frage 8)</li> <li>5. Schlaflosigkeit (Frage 11)</li> <li>6. Appetitverlust (Frage 13)</li> <li>7. Obstipation (Frage 16)</li> <li>8. Diarrhoe (Frage 17)</li> <li>9. Finanzielle Probleme (Frage 28)</li> </ol> <p>Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus sowie zweimal in der Nachbeobachtungsphase, und zwar 30 Tage (<math>\pm 10</math>) bzw. 120 Tage (<math>\pm 10</math>) nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Fragebogenerhebung konnte im Studienverlauf anstatt am ersten Tag zu jeder nachfolgenden Visite innerhalb des betreffenden Zyklus erfolgen.</p> <p>Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung bzw. der zensierten Patientinnen wurde die mediane Dauer bis zur Verbesserung bzw.</p>

Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen abgebildet:

- Erste Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline.
- Erste Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur ersten dokumentierten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline
- Dauerhafte Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Patientinnen zensiert, die eine Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten.
- Dauerhafte Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verschlechterung um mindestens  $\geq 10$  Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Patientinnen zensiert, die eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten.

Für die erste Verbesserung und erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für dauerhafte Verbesserung und dauerhafte Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert. Patientinnen, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Es wurden MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI bestimmt. Es wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Darüber hinaus wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patientinnen mit Werten in jedem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, zum Datenschnitt 04. Januar 2021.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimally important difference*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; SE: Standardfehler (*standard error*); StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1676	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patientinnen die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patientinnen des FAS berücksichtigt, die vor Randomisierung einer anderen CTx als Gemcitabin zugeteilt wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Time-to-Event-Analysen wurden Patientinnen, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren, zu Baseline zensiert. Für die Veränderungen gegenüber Baseline wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023) (Tabelle 4-30).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen und Einzelfragen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Cemiplimab N=196		CTx N=183	
	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)
Baseline	196	192 (98,0)	183	173 (94,5) <sup>a</sup>
Zyklus 2	148	143 (96,6) <sup>b</sup>	119	113 (95,0) <sup>c</sup>
Zyklus 3	106	103 (97,2)	74	70 (94,6) <sup>d</sup>
Zyklus 4	85	78 (91,8)	49	46 (93,9) <sup>e</sup>

Zeitpunkt	Cemiplimab N=196		CTx N=183	
	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)
Zyklus 5	71	70 (98,6) <sup>f</sup>	32	29 (90,6)
Zyklus 6	62	60 (96,8)	23	23 (100,0) <sup>g</sup>
Zyklus 7	47	46 (97,9)	13	12 (92,3)

Datenschnitt 04. Januar 2021

a: n2=172 (94,0 %) für Diarrhoe und Finanzielle Probleme.  
b: n2=142 (95,9) % für Dyspnoe.  
c: n2=112 (94,1 %) für Appetitverlust.  
d: n2=69 (93,2 %) für Schmerz und Appetitverlust; n2=68 (91,9 %) für Dyspnoe.  
e: n2=45 (91,8 %) für Diarrhoe und Finanzielle Probleme.  
f: n2=69 (97,2 %) für Finanzielle Probleme.  
g: n2=22 (95,7 %) für Dyspnoe.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023b)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen, in denen sich mindestens 10 Patientinnen zum entsprechenden Zeitpunkt in beiden Studienarmen befanden und für die mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei über 90 % (Tabelle 4-31).

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelfragen) aus der Studie R2810-ONC-1676 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-32 und Tabelle 4-33) sowie für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung und zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-34, Tabelle 4-35, Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37) mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Im Anschluss daran werden die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse (Tabelle 4-38) mit den zugehörigen Longitudinalplots abgebildet.

**4.3.1.3.1.3.1 Erste Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte**

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	77 (39,3)	119 (60,7)	4,2 [2,9; 5,7]	183	42 (23,0)	141 (77,0)	7,3 [5,9; 14,7]	1,64 [1,12; 2,40]	<b>0,0110</b>
<b>Schmerz</b>									
196	81 (41,3)	115 (58,7)	2,8 [1,6; 4,2]	183	60 (32,8)	123 (67,2)	3,0 [2,6; 5,2]	1,27 [0,89; 1,79]	0,1883
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	35 (17,9)	161 (82,1)	1,9 [1,6; 3,2]	183	26 (14,2)	157 (85,8)	2,8 [1,6; 4,4]	1,27 [0,74; 2,19]	0,3840
<b>Dyspnoe</b>									
196	42 (21,4)	154 (78,6)	2,8 [1,8; 4,2]	183	24 (13,1)	159 (86,9)	5,1 [2,1; 9,7]	1,63 [0,97; 2,76]	0,0663
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	55 (28,1)	141 (71,9)	2,9 [2,7; 5,5]	183	32 (17,5)	151 (82,5)	5,0 [3,0; NE]	1,36 [0,87; 2,13]	0,1788
<b>Appetitverlust</b>									
196	46 (23,5)	150 (76,5)	2,8 [1,8; 4,2]	183	34 (18,6)	149 (81,4)	3,5 [2,7; 7,3]	1,23 [0,78; 1,94]	0,3768
<b>Obstipation</b>									
196	52 (26,5)	144 (73,5)	2,8 [1,6; 4,1]	183	29 (15,8)	154 (84,2)	3,1 [2,1; NE]	1,37 [0,85; 2,22]	0,1916
<b>Diarrhoe</b>									
196	31 (15,8)	165 (84,2)	1,6 [1,5; 2,8]	183	17 (9,3)	166 (90,7)	1,8 [1,5; 5,6]	1,30 [0,67; 2,55]	0,4360
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	48 (24,5)	148 (75,5)	2,9 [2,3; 4,7]	183	37 (20,2)	146 (79,8)	3,5 [2,6; NE]	1,20 [0,77; 1,86]	0,4228

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>Ein HR &gt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer.            b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.            CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für alle Symptome und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte lag zwischen 1,6 Monaten (Cemiplimab-Arm) bzw. 1,8 Monaten (CTx-Arm) für „Diarrhoe“ und 4,2 Monaten (Cemiplimab-Arm) bzw. 7,3 Monaten (CTx-Arm) für „Erschöpfung / Fatigue“. Im Cemiplimab-Arm wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für alle Symptome und Einzelfragen früher erzielt als im CTx-Arm. Für „Erschöpfung / Fatigue“ fiel der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-32).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-6, Abbildung 4-7, Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10, Abbildung 4-11, Abbildung 4-12, Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.



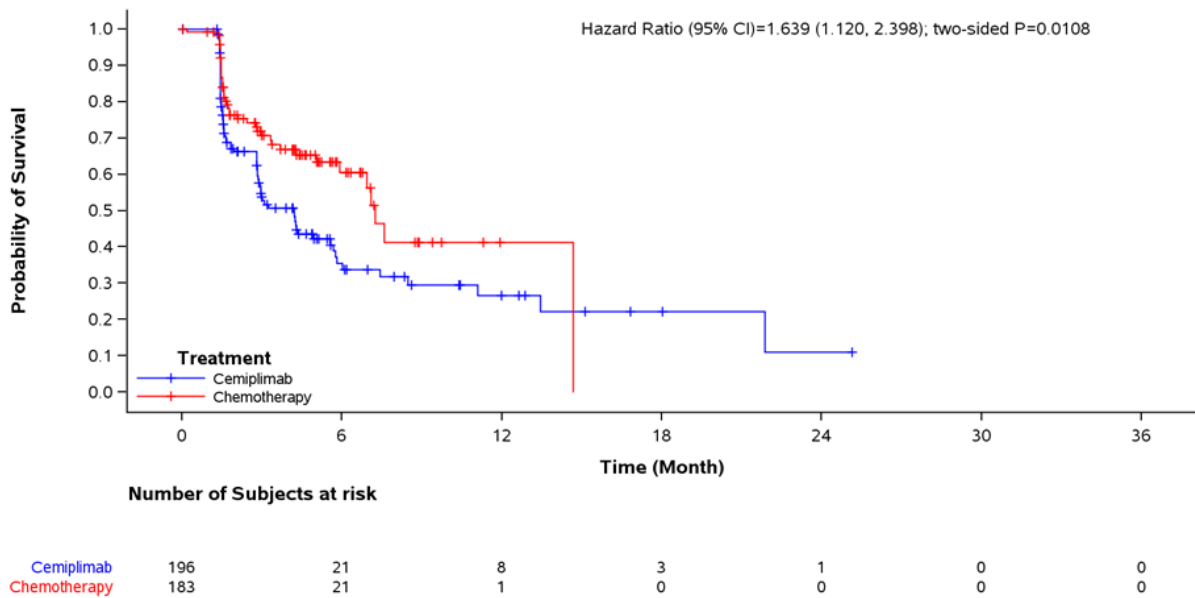


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

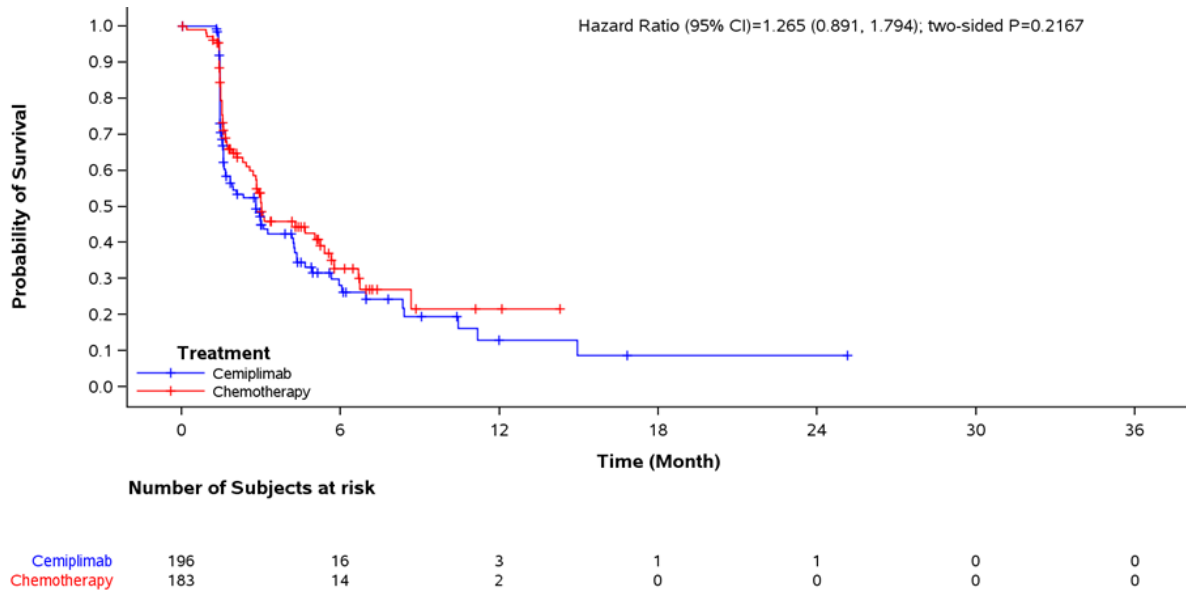


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

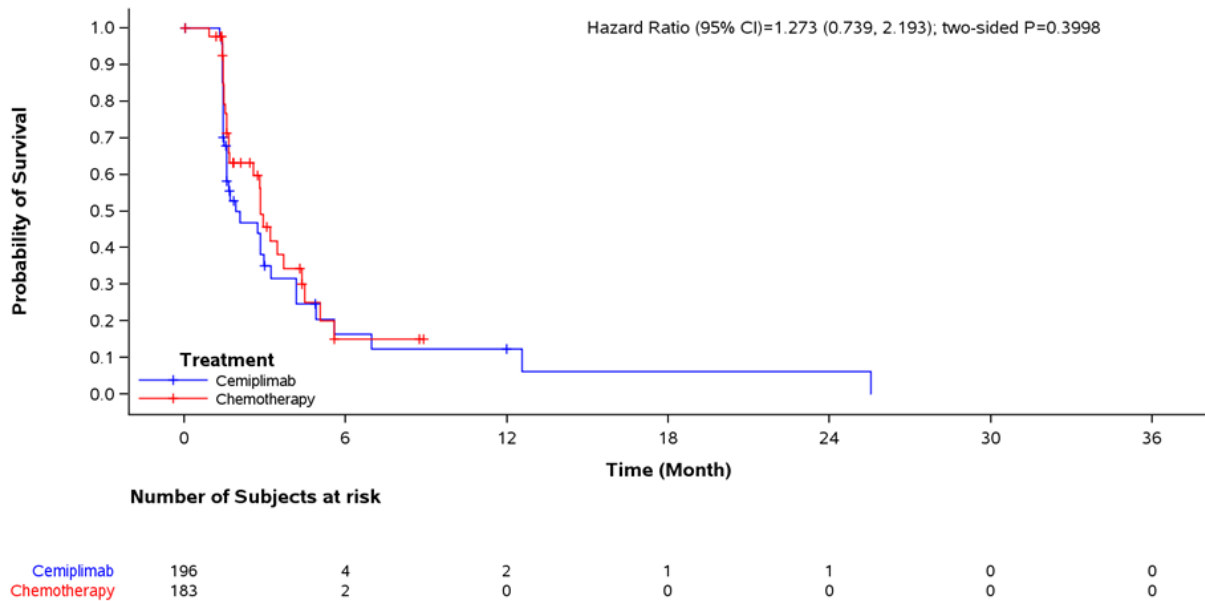


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

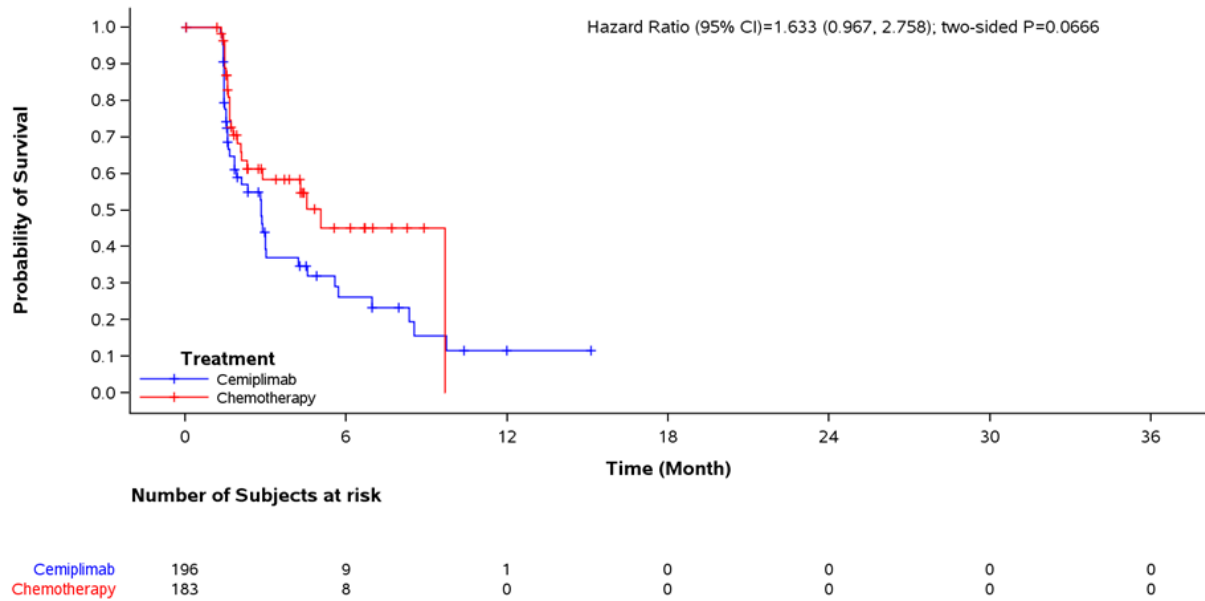


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

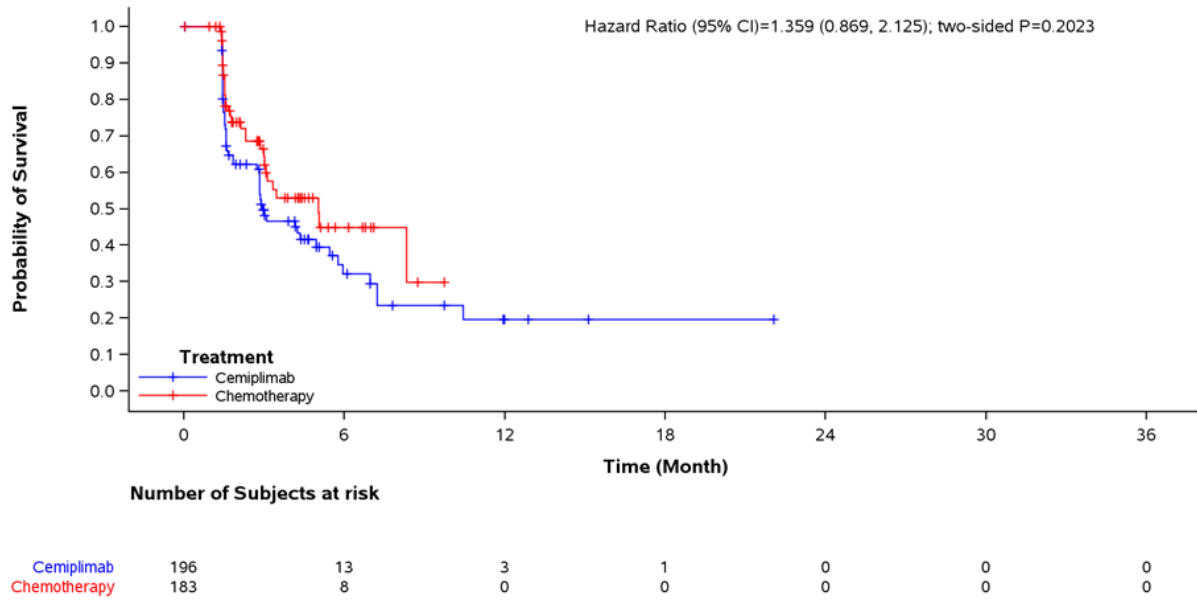


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

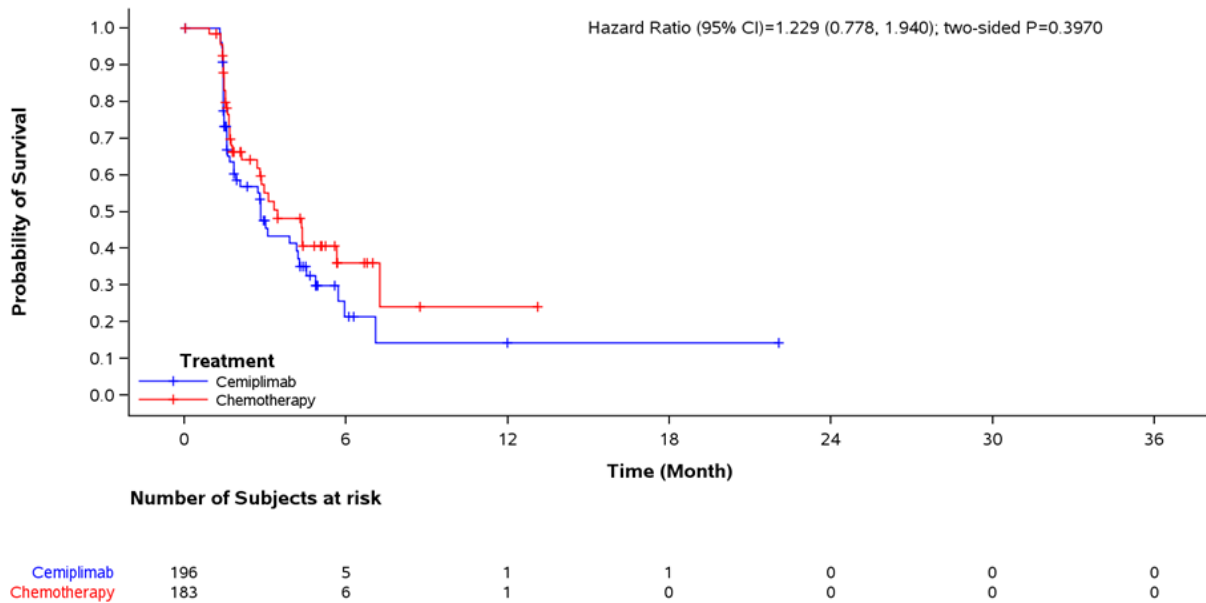


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

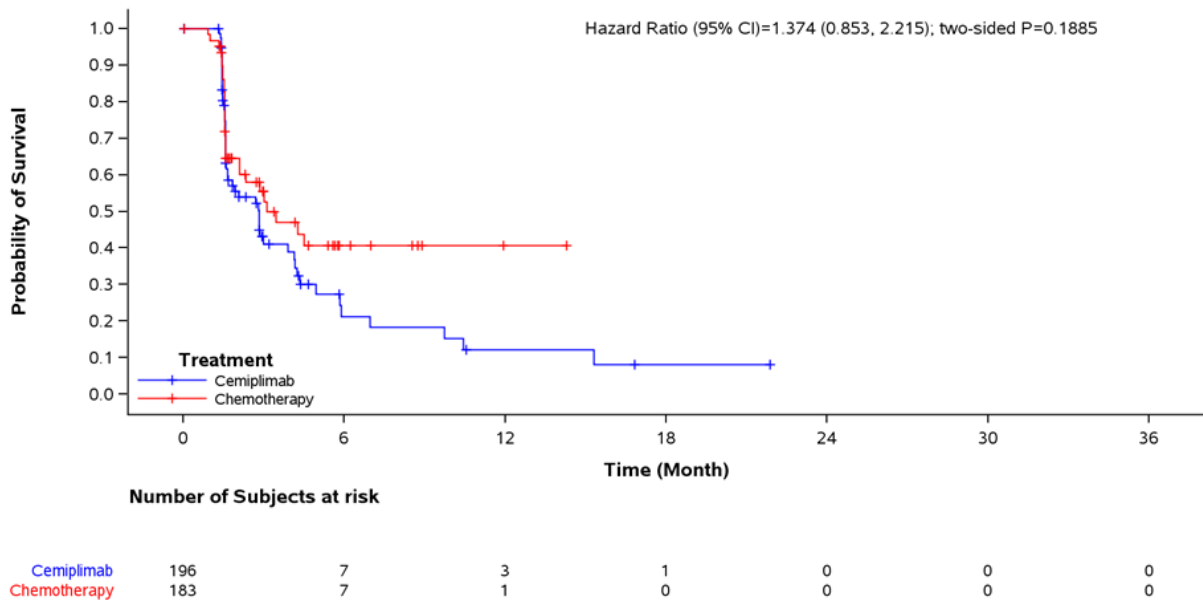


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

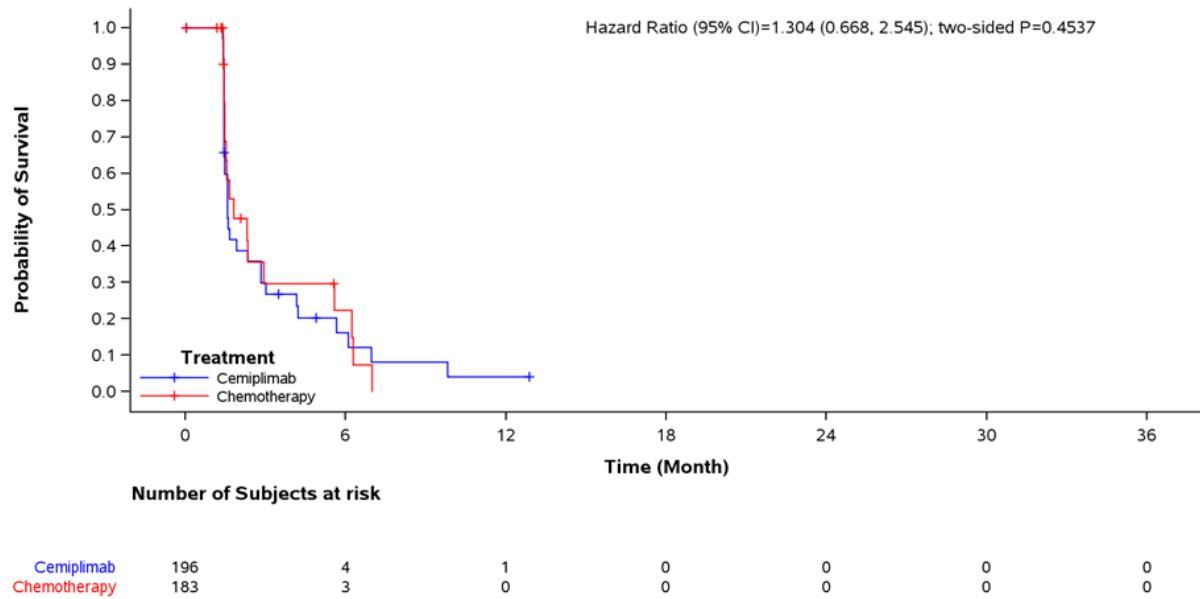


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



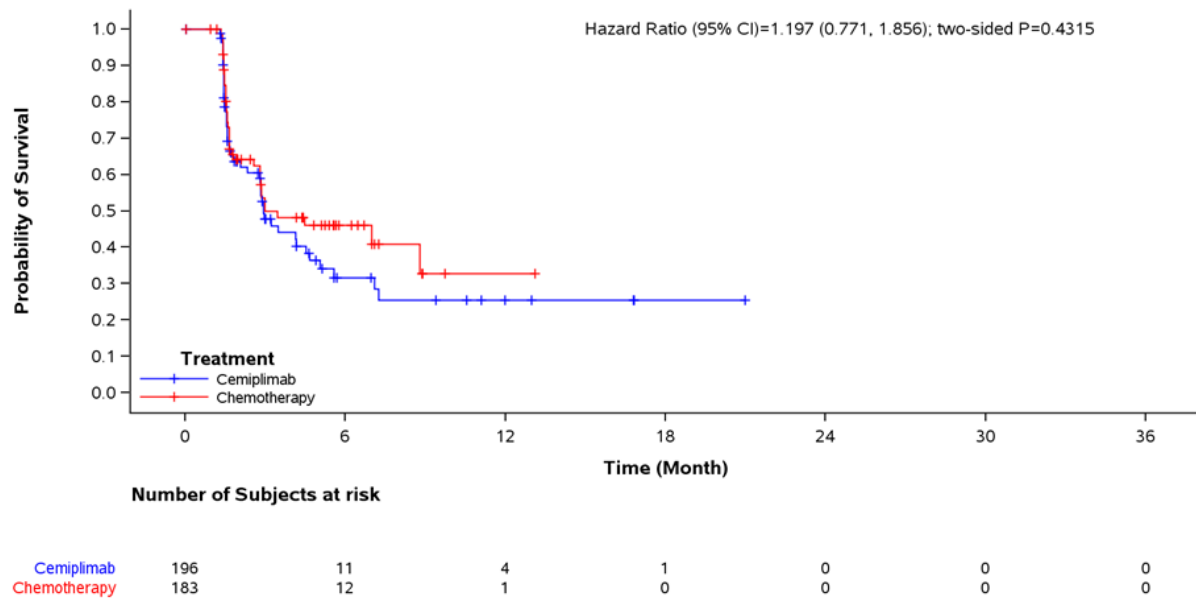


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.3.2 Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	111 (56,6)	85 (43,4)	2,8 [1,7; 3,2]	183	97 (53,0)	86 (47,0)	2,0 [1,7; 2,9]	0,82 [0,62; 1,09]	0,1660
<b>Schmerz</b>									
196	85 (43,4)	111 (56,6)	4,3 [2,9; 5,8]	183	91 (49,7)	92 (50,3)	2,8 [1,8; 2,9]	0,63 [0,47; 0,86]	<b>0,0034</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	70 (35,7)	126 (64,3)	7,8 [6,3; 12,0]	183	82 (44,8)	101 (55,2)	3,0 [1,8; 5,2]	0,44 [0,31; 0,61]	< 0,0001
<b>Dyspnoe</b>									
196	69 (35,2)	127 (64,8)	7,6 [5,7; 19,3]	183	62 (33,9)	121 (66,1)	5,9 [4,4; 9,9]	0,75 [0,52; 1,07]	0,1127
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	78 (39,8)	118 (60,2)	4,4 [3,2; 8,0]	183	70 (38,3)	113 (61,7)	4,3 [2,9; 7,0]	0,81 [0,58; 1,12]	0,2039
<b>Appetitverlust</b>									
196	80 (40,8)	116 (59,2)	5,7 [4,2; 8,4]	183	84 (45,9)	99 (54,1)	3,1 [2,6; 4,4]	0,58 [0,42; 0,80]	0,0008
<b>Obstipation</b>									
196	74 (37,8)	122 (62,2)	8,2 [5,7; 10,1]	183	65 (35,5)	118 (64,5)	4,4 [3,1; 7,0]	0,72 [0,51; 1,01]	0,0572
<b>Diarrhoe</b>									
196	58 (29,6)	138 (70,4)	8,4 [7,1; 18,0]	183	48 (26,2)	135 (73,8)	8,8 [5,6; NE]	0,82 [0,56; 1,22]	0,3264
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	58 (29,6)	138 (70,4)	10,1 [5,7; NE]	183	45 (24,6)	138 (75,4)	8,8 [6,7; 11,9]	0,85 [0,57; 1,26]	0,4172
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.									
Datenschnitt 04. Januar 2021									
a: Kaplan-Meier-Schätzer.									
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.									
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )									
Quelle: (Regeneron 2023b)									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline in beiden Studienarmen für alle Symptome und

Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 erreicht. Im Cemiplimab-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwischen 2,8 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“ und 10,1 Monaten für „Finanzielle Probleme“. Im CTx-Arm lagen die Mediane zwischen 2,0 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“ und 8,8 Monaten für „Diarrhoe“ und „Finanzielle Probleme“. Mit Ausnahme von „Diarrhoe“ kam es im Cemiplimab-Arm zum Teil deutlich später zu einer Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte als im CTx-Arm. Für „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-33).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-15, Abbildung 4-16, Abbildung 4-17, Abbildung 4-18, Abbildung 4-19, Abbildung 4-20, Abbildung 4-21, Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 dargestellt.

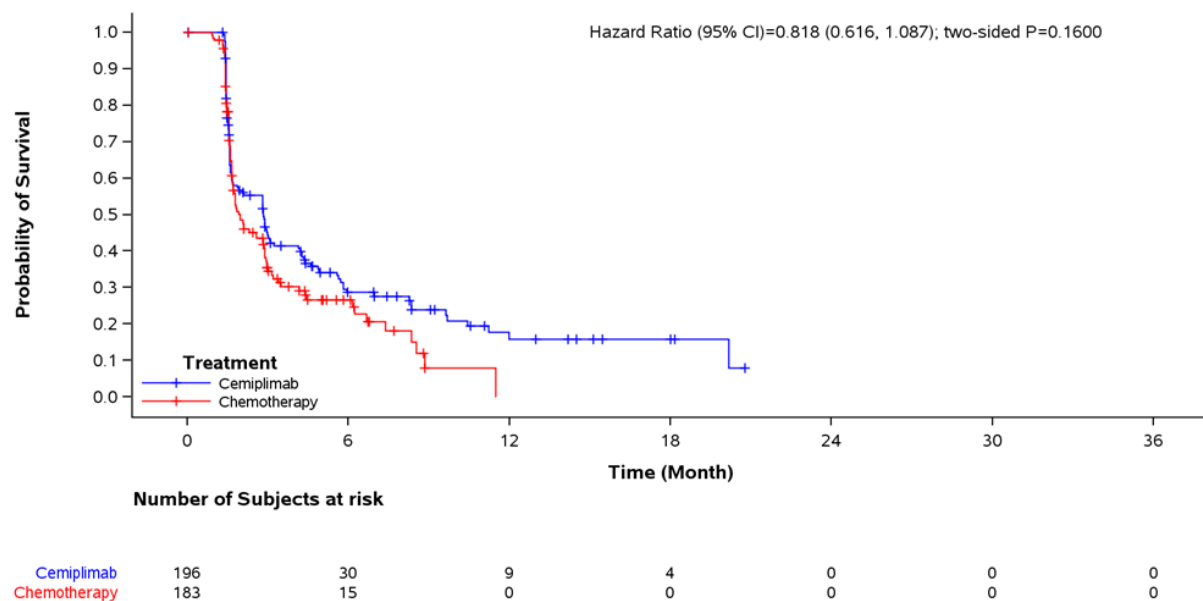


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

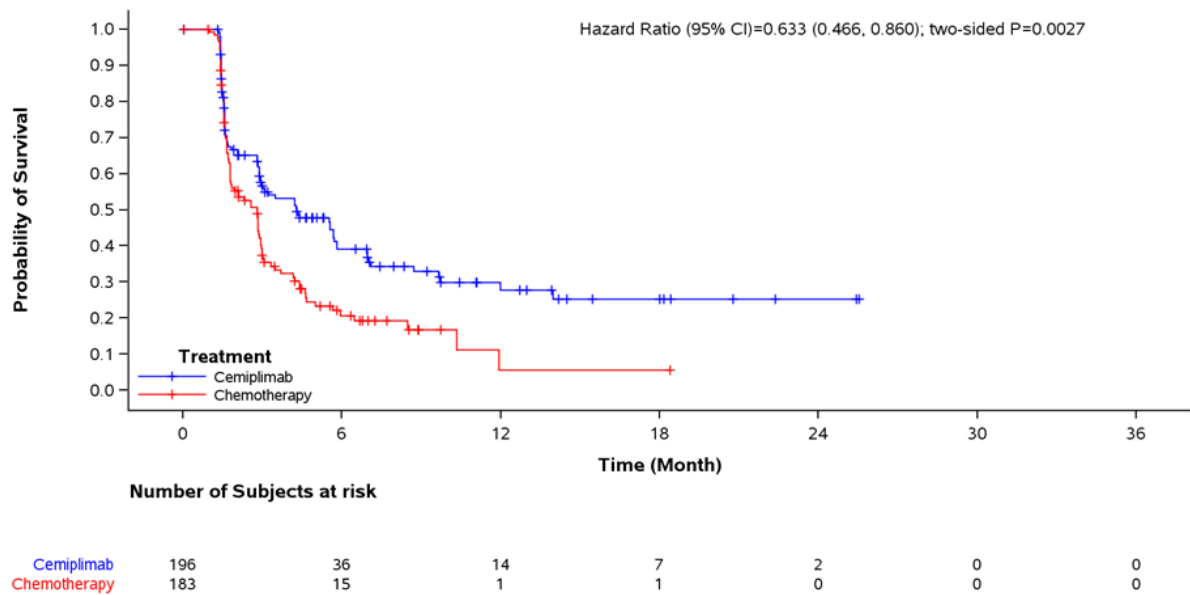


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

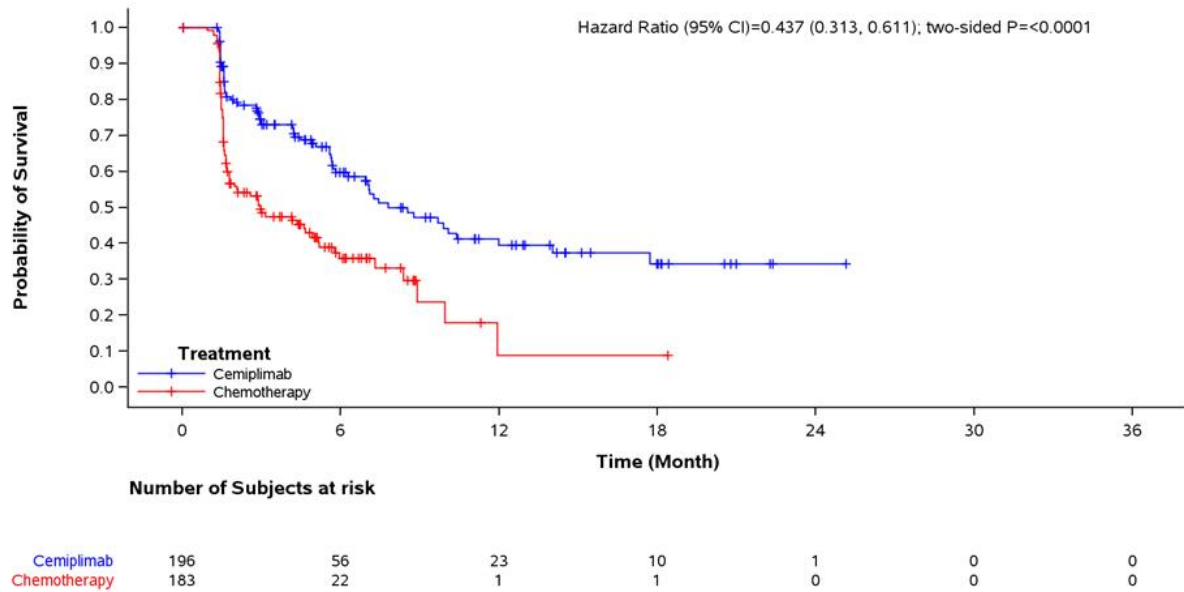


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

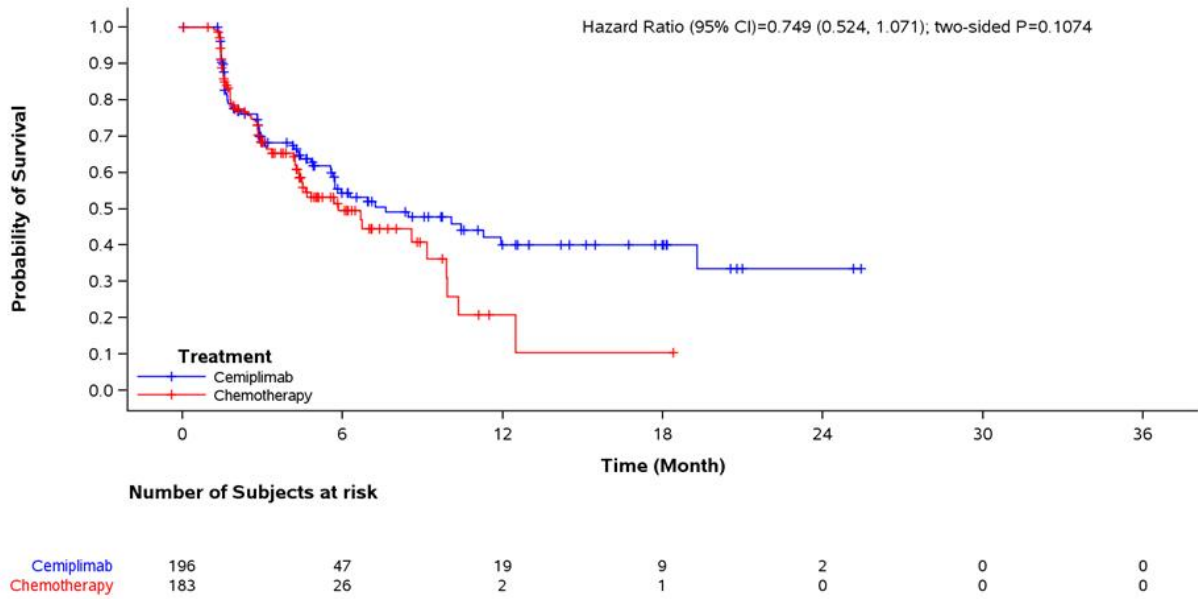


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

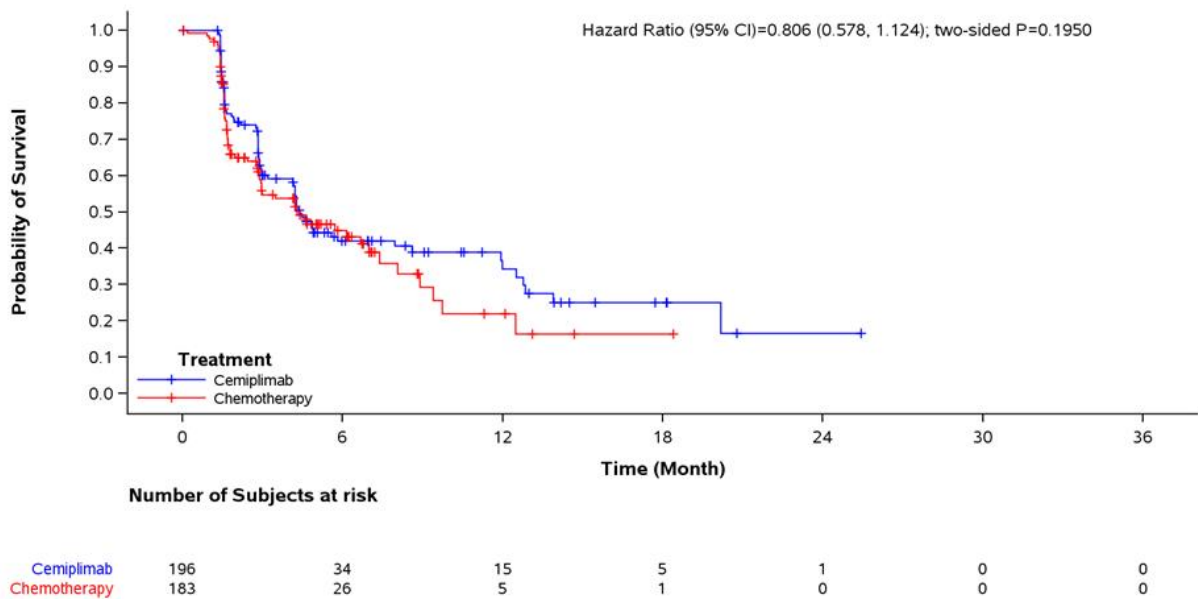


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

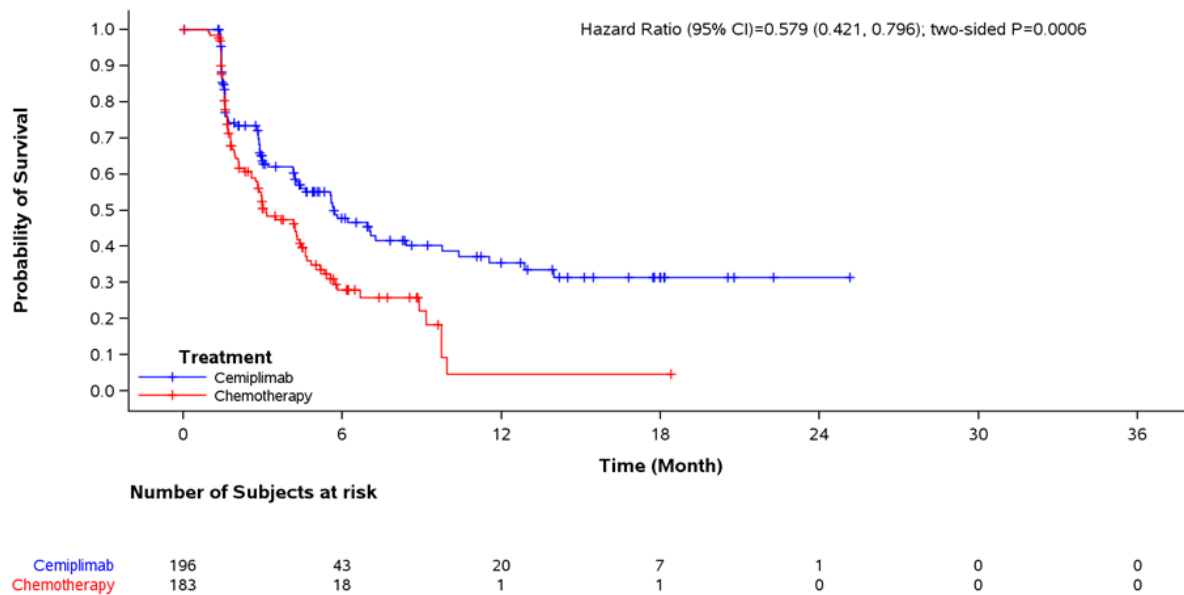


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



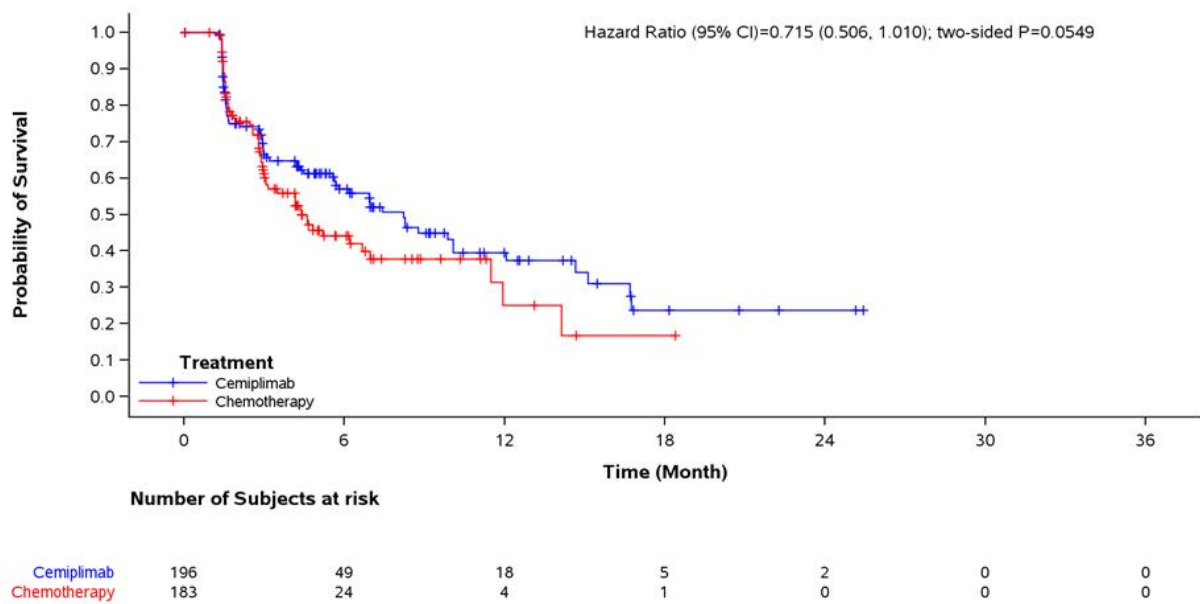


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

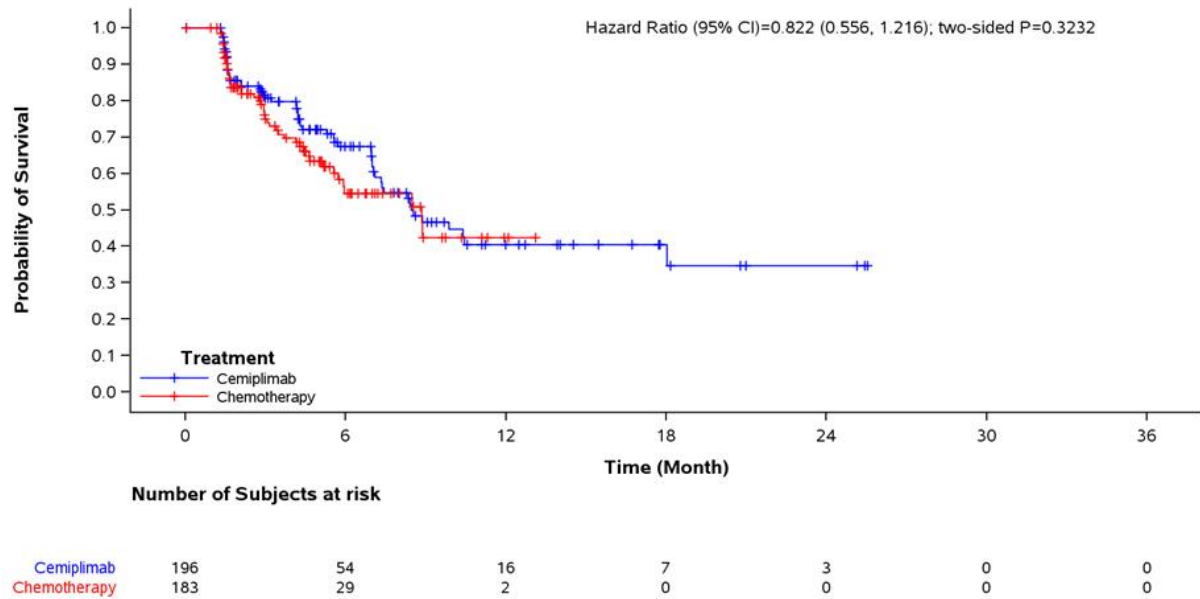


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

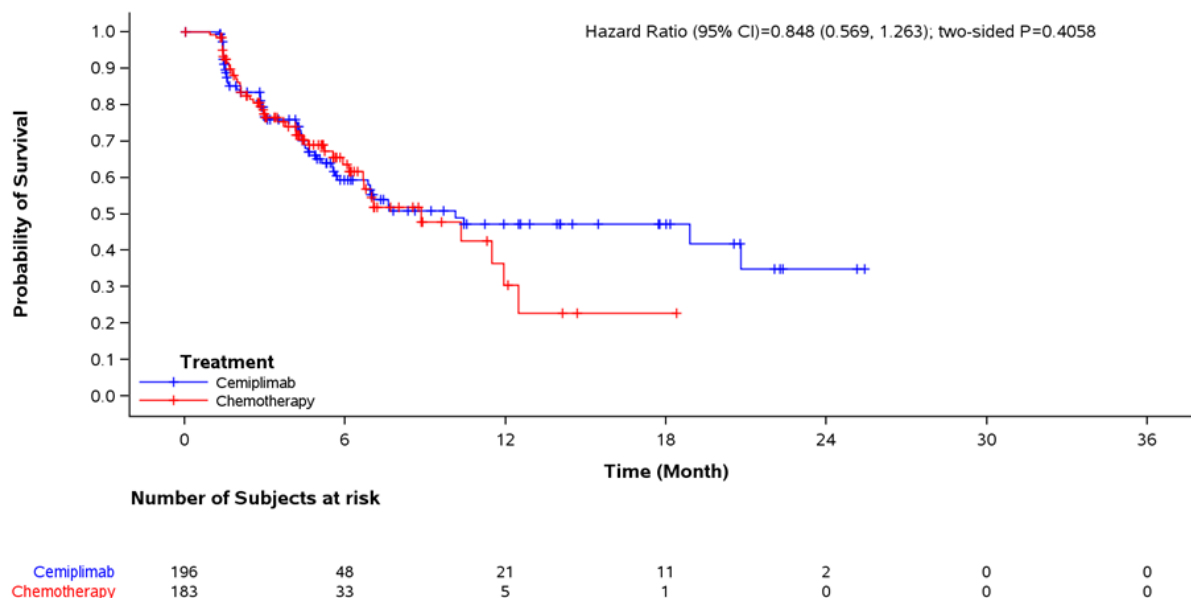


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

### 4.3.1.3.1.3 Dauerhafte Verbesserung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	39 (19,9)	157 (80,1)	21,9 [11,2; NE]	183	22 (12,0)	161 (88,0)	14,7 [9,0; 14,7]	1,31 [0,77; 2,23]	0,3176
<b>Schmerz</b>									
196	50 (25,5)	146 (74,5)	11,2 [6,9; NE]	183	34 (18,6)	149 (81,4)	NE [6,7; NE]	1,10 [0,70; 1,73]	0,6801

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	24 (12,2)	172 (87,8)	7,9 [2,1; 25,5]	183	18 (9,8)	165 (90,2)	4,5 [2,8; NE]	0,91 [0,47; 1,78]	0,7790
<b>Dyspnoe</b>									
196	30 (15,3)	166 (84,7)	9,0 [4,2; 11,8]	183	13 (7,1)	170 (92,9)	NE [NE; NE]	1,70 [0,86; 3,36]	0,1247
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	35 (17,9)	161 (82,1)	12,6 [5,5; NE]	183	18 (9,8)	165 (90,2)	NE [7,0; NE]	1,52 [0,85; 2,72]	0,1542
<b>Appetitverlust</b>									
196	31 (15,8)	165 (84,2)	12,5 [4,2; NE]	183	20 (10,9)	163 (89,1)	NE [5,7; NE]	1,33 [0,73; 2,41]	0,3474
<b>Obstipation</b>									
196	30 (15,3)	166 (84,7)	9,7 [5,7; NE]	183	21 (11,5)	162 (88,5)	NE [3,1; NE]	0,79 [0,44; 1,43]	0,4394
<b>Diarrhoe</b>									
196	23 (11,7)	173 (88,3)	6,1 [1,6; 11,4]	183	13 (7,1)	170 (92,9)	2,3 [1,5; 7,0]	0,92 [0,41; 2,04]	0,8348
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	26 (13,3)	170 (86,7)	NE [13,9; NE]	183	20 (10,9)	163 (89,1)	NE [8,8; NE]	0,94 [0,51; 1,71]	0,8302
<p>Ein HR &gt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer.            b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.            CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline im Cemiplimab-Arm für alle Symptome und Einzelfragen

des EORTC QLQ-C30, mit Ausnahme von „Finanzielle Probleme“, erreicht. Die geschätzte mediane Zeit bis zum Eintritt einer dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte lag im Cemiplimab-Arm zwischen 6,1 Monaten für „Diarrhoe“ und 21,9 Monaten für „Erschöpfung / Fatigue“. Im CTx-Arm konnte die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline nur für „Erschöpfung / Fatigue“, „Übelkeit und Erbrechen“ und „Diarrhoe“ geschätzt werden. Die kürzeste Zeitspanne betrug 2,3 Monate für „Diarrhoe“, die längste 14,7 Monate für „Erschöpfung / Fatigue“. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-34).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24, Abbildung 4-25, Abbildung 4-26, Abbildung 4-27, Abbildung 4-28, Abbildung 4-29, Abbildung 4-30, Abbildung 4-31 und Abbildung 4-32 dargestellt.

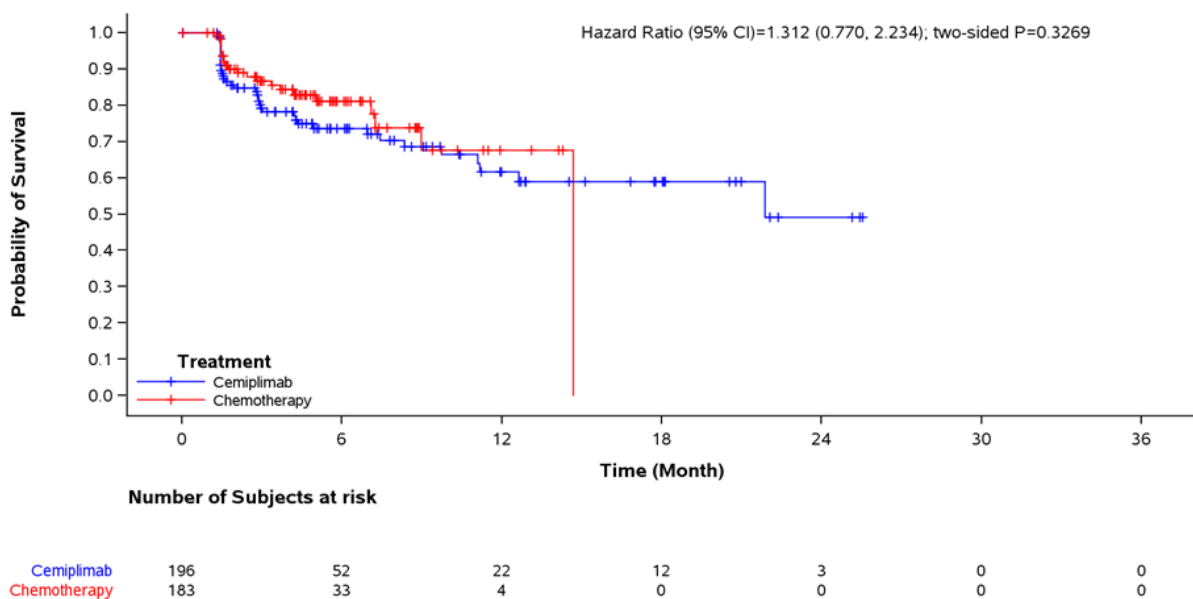


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

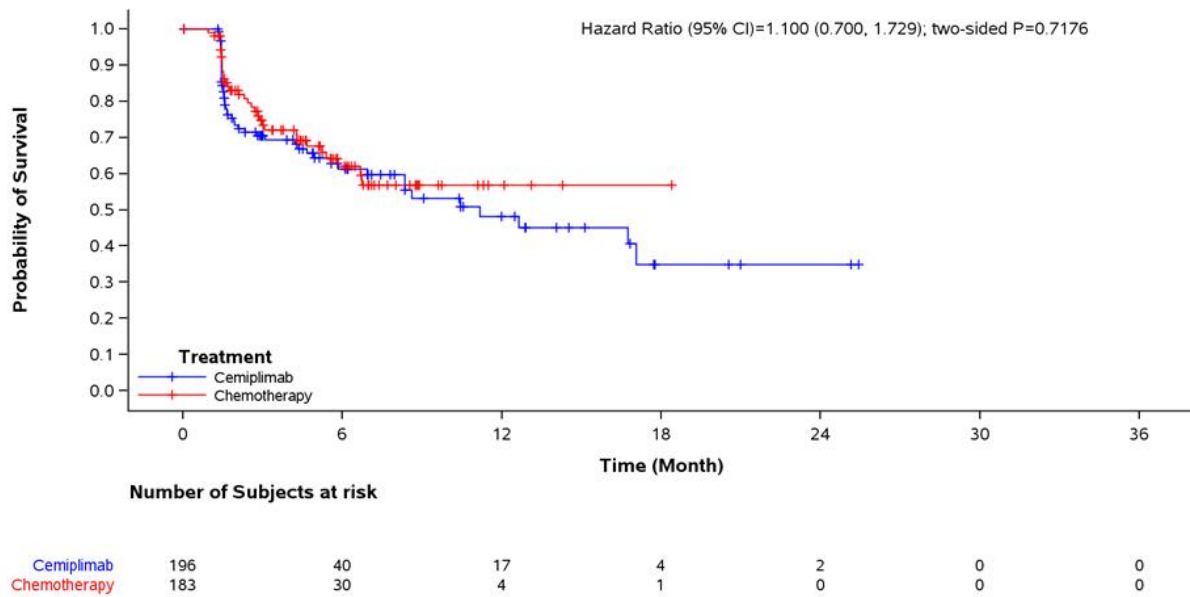


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

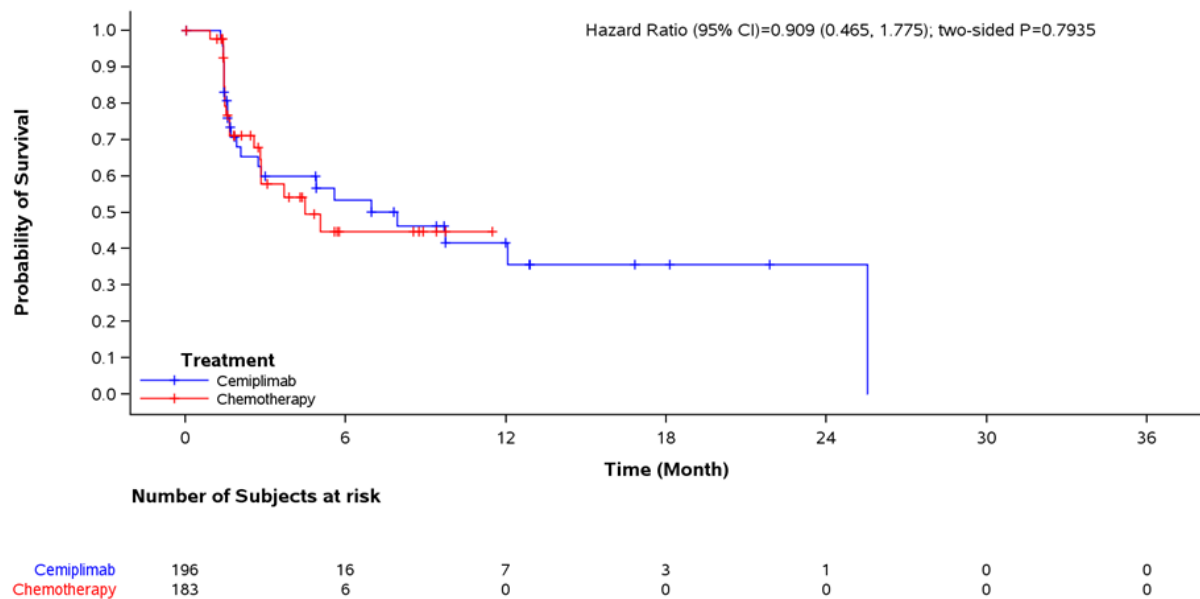


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

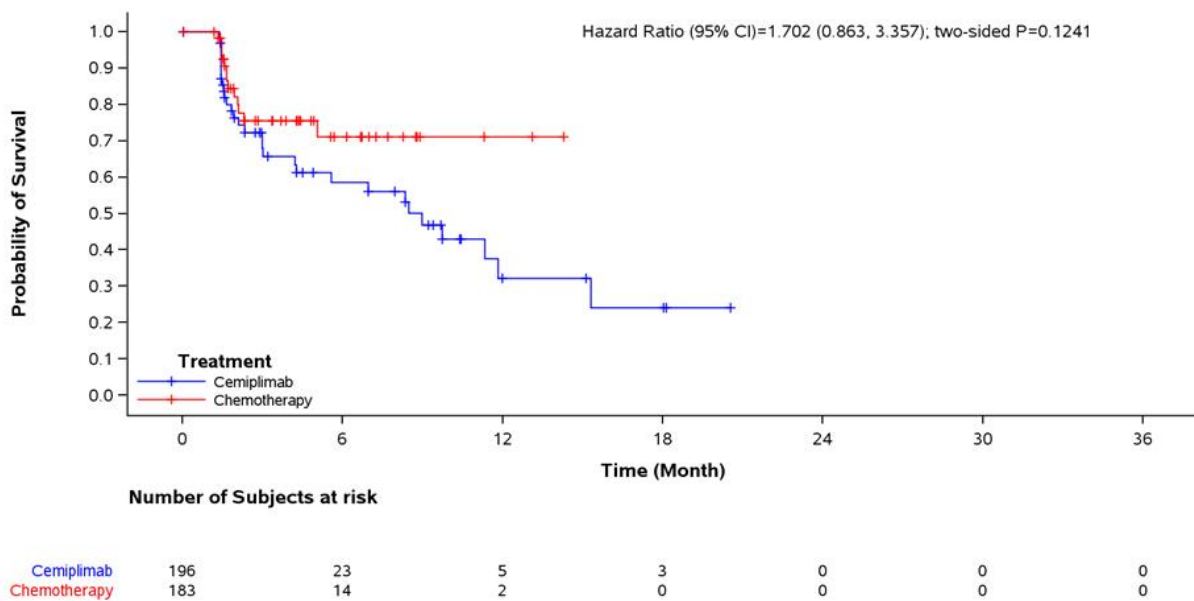


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



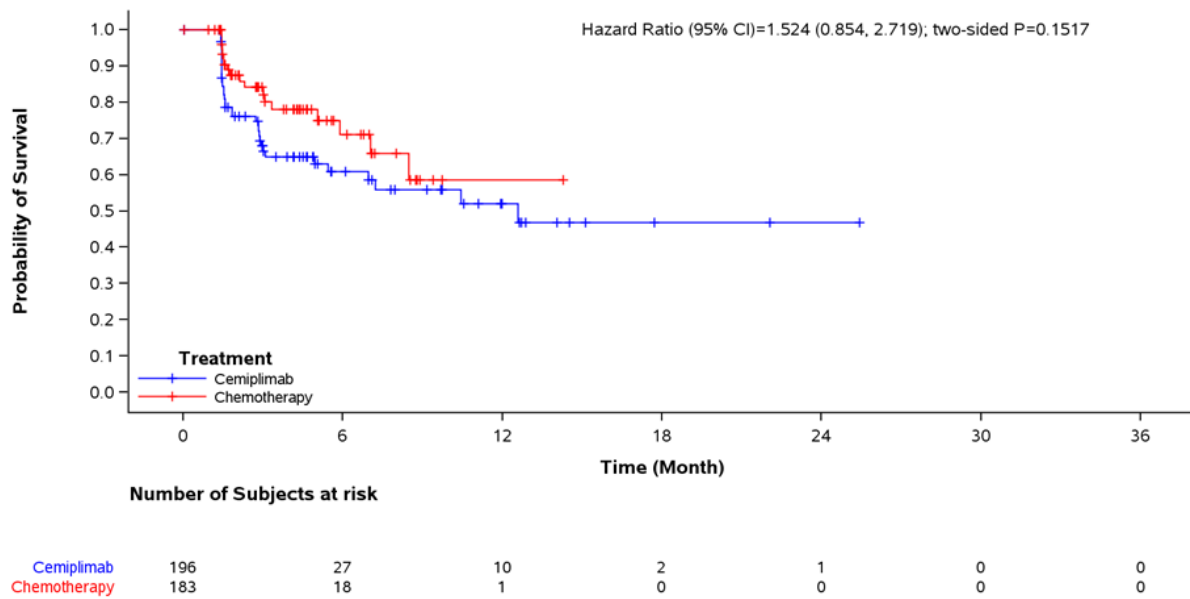


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

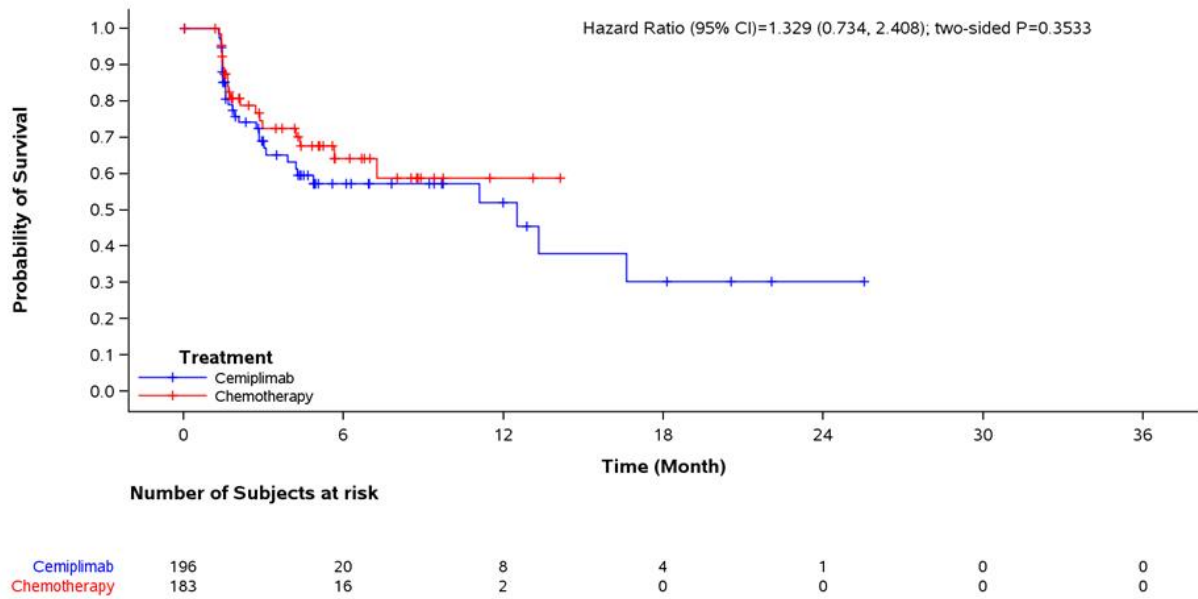


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

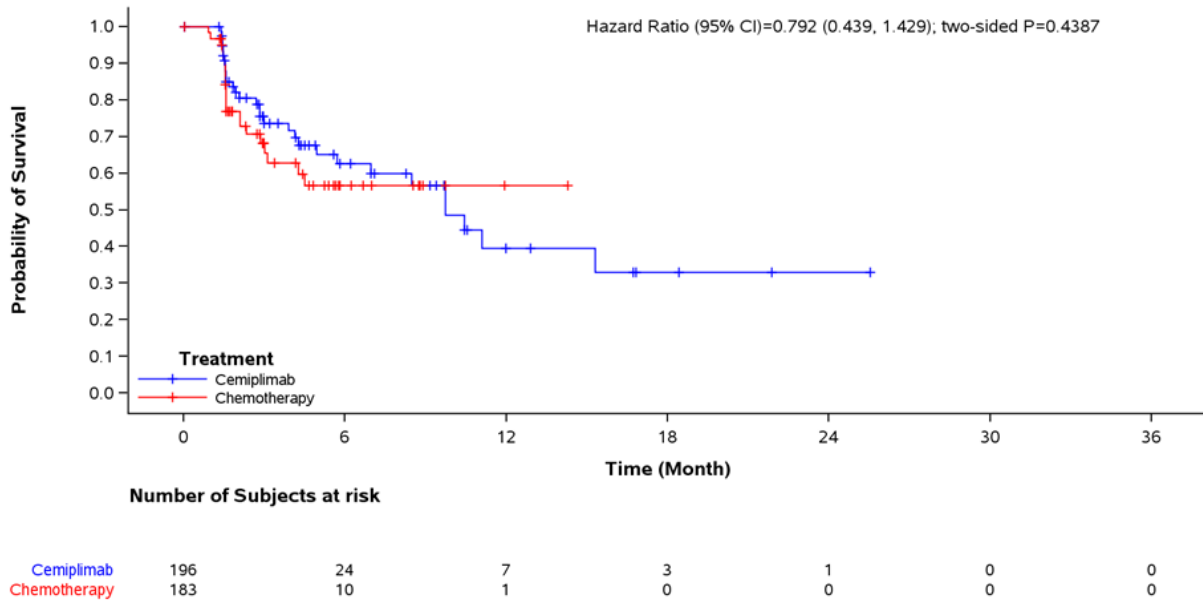


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

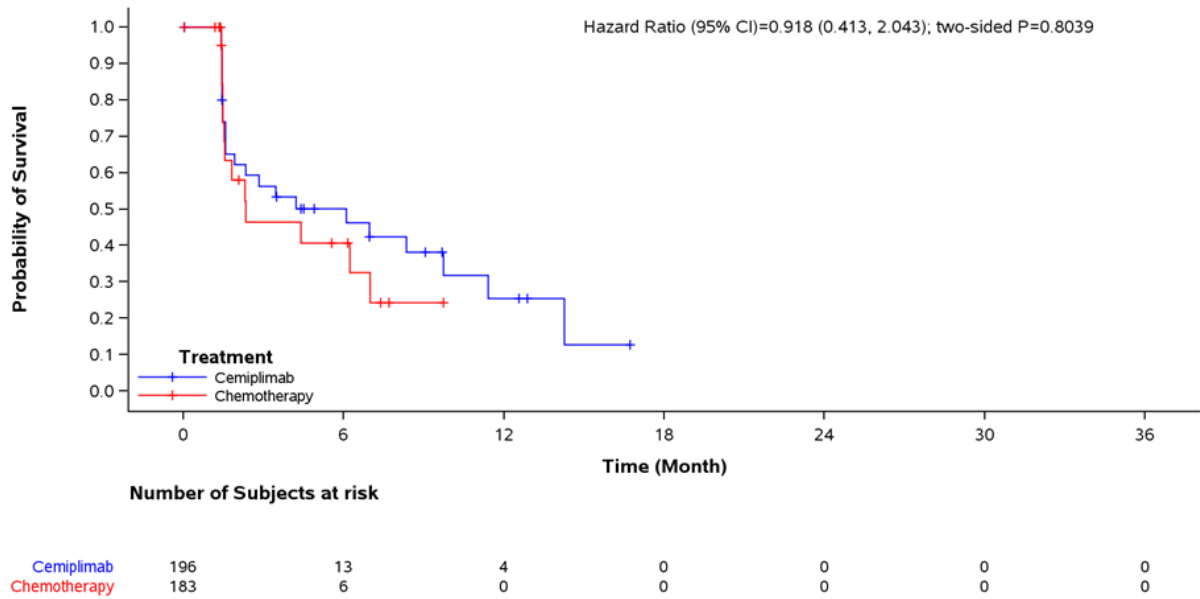


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

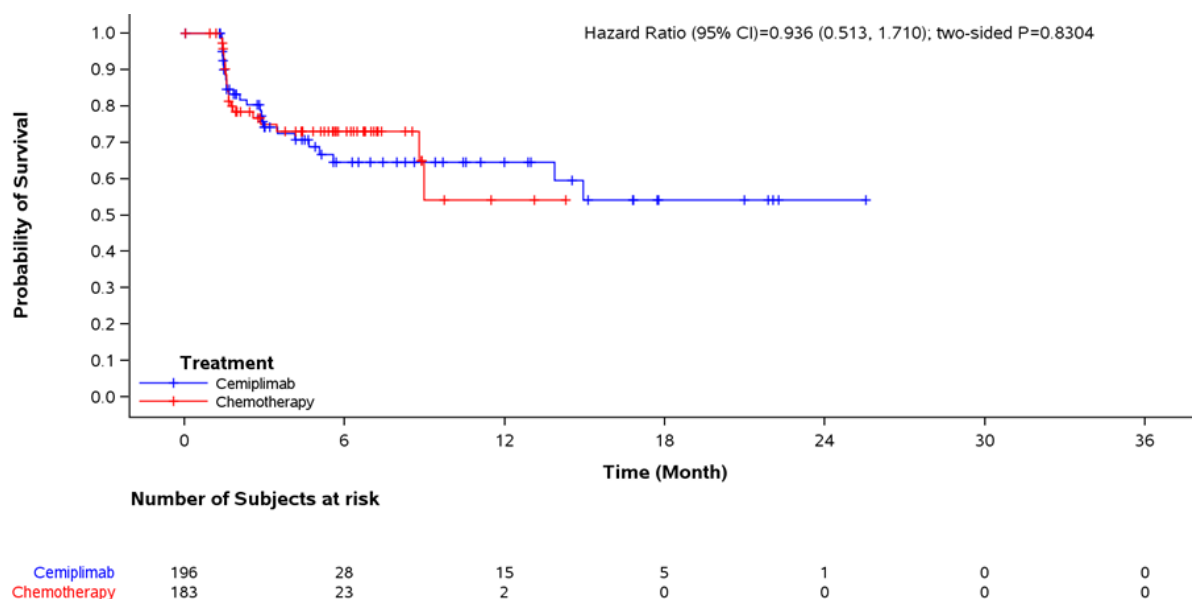


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.3.4 Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patientinnen, die eine Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert wurden.

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	26 (13,3)	170 (86,7)	NE [NE; NE]	183	11 (6,0)	172 (94,0)	NE [NE; NE]	1,73 [0,85; 3,54]	0,1310

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Schmerz</b>									
196	35 (17,9)	161 (82,1)	17,1 [11,2; NE]	183	18 (9,8)	165 (90,2)	NE [NE; NE]	1,48 [0,81; 2,68]	0,1996
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	17 (8,7)	179 (91,3)	12,1 [7,0; NE]	183	13 (7,1)	170 (92,9)	NE [2,8; NE]	0,97 [0,44; 2,16]	0,9414
<b>Dyspnoe</b>									
196	22 (11,2)	174 (88,8)	11,3 [8,3; NE]	183	7 (3,8)	176 (96,2)	NE [NE; NE]	2,01 [0,82; 4,90]	0,1274
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	21 (10,7)	175 (89,3)	NE [12,6; NE]	183	13 (7,1)	170 (92,9)	NE [8,5; NE]	1,25 [0,62; 2,52]	0,5412
<b>Appetitverlust</b>									
196	20 (10,2)	176 (89,8)	13,3 [11,1; NE]	183	14 (7,7)	169 (92,3)	NE [NE; NE]	1,25 [0,60; 2,61]	0,5451
<b>Obstipation</b>									
196	19 (9,7)	177 (90,3)	15,3 [9,7; NE]	183	14 (7,7)	169 (92,3)	NE [NE; NE]	0,75 [0,36; 1,56]	0,4372
<b>Diarrhoe</b>									
196	18 (9,2)	178 (90,8)	8,3 [2,8; 14,3]	183	7 (3,8)	176 (96,2)	NE [1,5; NE]	1,50 [0,54; 4,20]	0,4388
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	15 (7,7)	181 (92,3)	NE [15,0; NR]	183	11 (6,0)	172 (94,0)	NE [9,0; NE]	0,93 [0,41; 2,08]	0,8501
<p>Patientinnen, die eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, wurden im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert.</p> <p>Ein HR &gt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>Datenschnitt 04. Januar 2021</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis;</p>									

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )									
Quelle: (Regeneron 2023b)									

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patientinnen, die eine Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert wurden.

Tabelle 4-35 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Sensitivitätsanalyse, bei der diejenigen Patientinnen zensiert wurden, die den Schwellenwert erst zur letzten dokumentierten Visite verzeichneten. Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median im Cemiplimab-Arm lediglich für „Erschöpfung / Fatigue“, „Schlaflosigkeit“ und „Finanzielle Probleme“ nicht erzielt. Für die übrigen Symptome und Einzelfragen betrug die Zeitspanne 8,3 Monate für „Diarrhoe“ bis 17,1 Monate für „Schmerz“. Der Median einer dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte konnte im CTx-Arm weder für die Symptome noch die Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 geschätzt werden. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen auf (Tabelle 4-35). Dies bestätigt somit die Ergebnisse der Hauptanalyse.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-35, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37, Abbildung 4-38, Abbildung 4-39, Abbildung 4-40 und Abbildung 4-41 dargestellt.

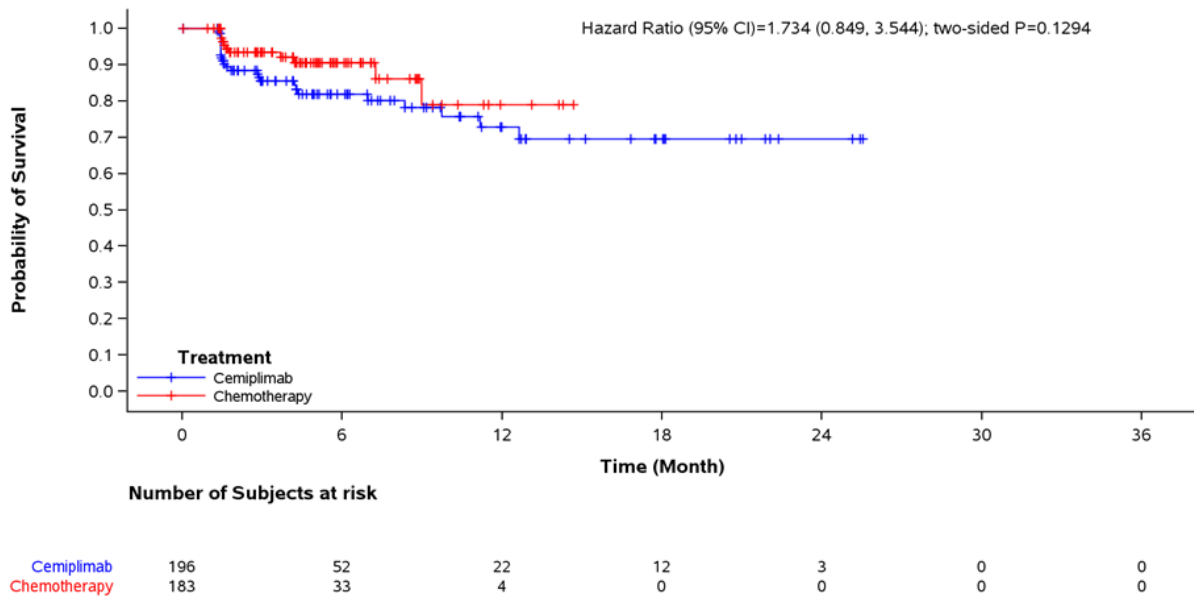


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



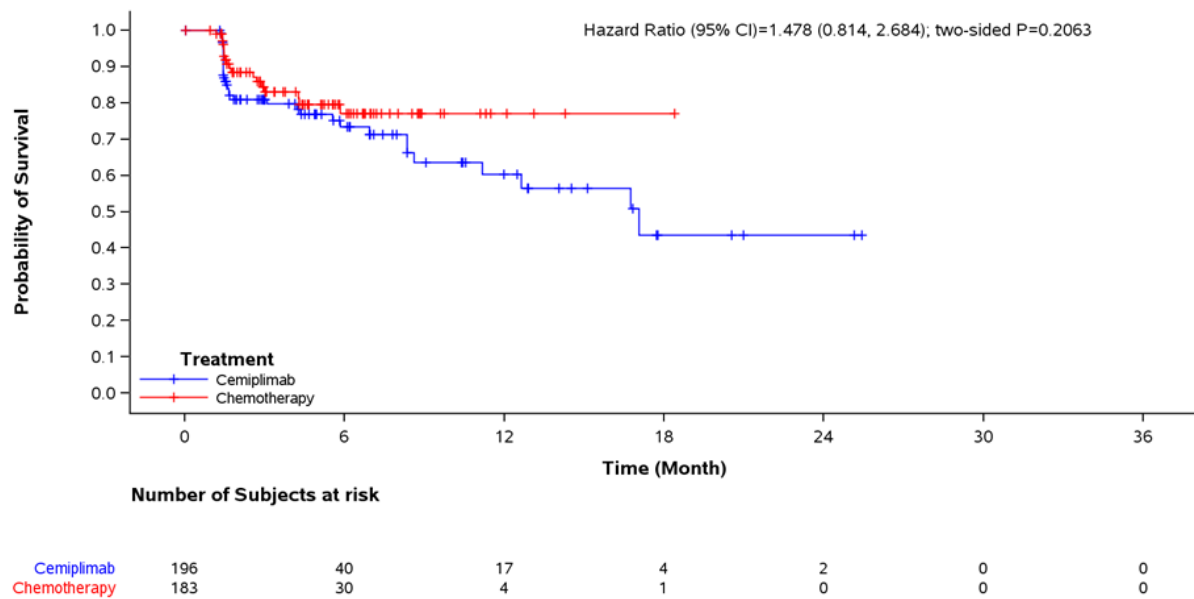


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

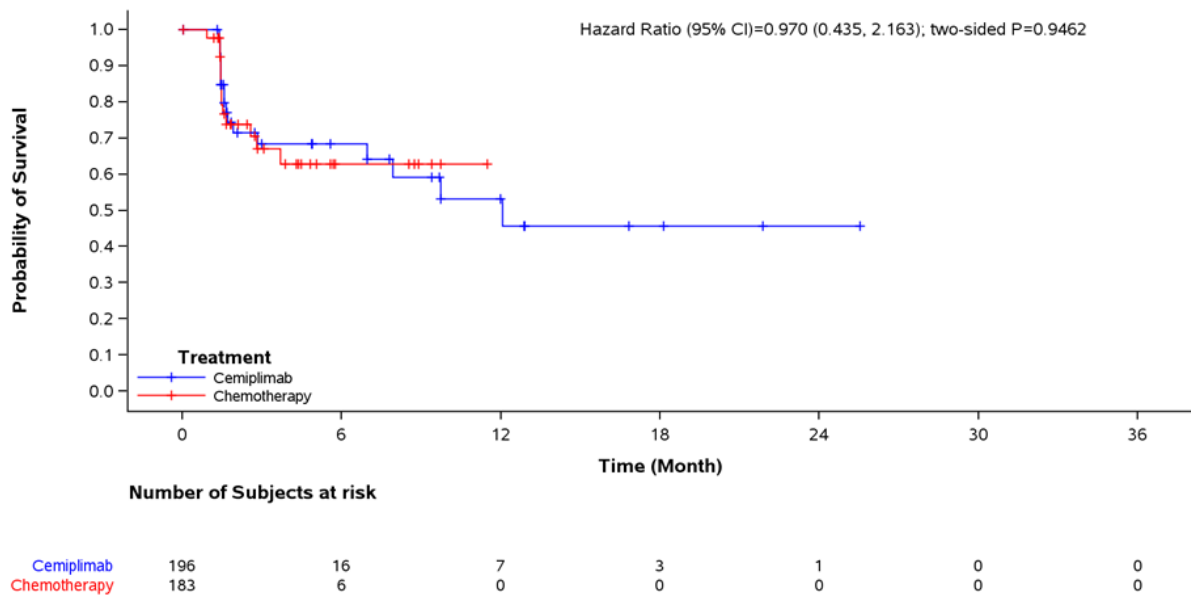


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

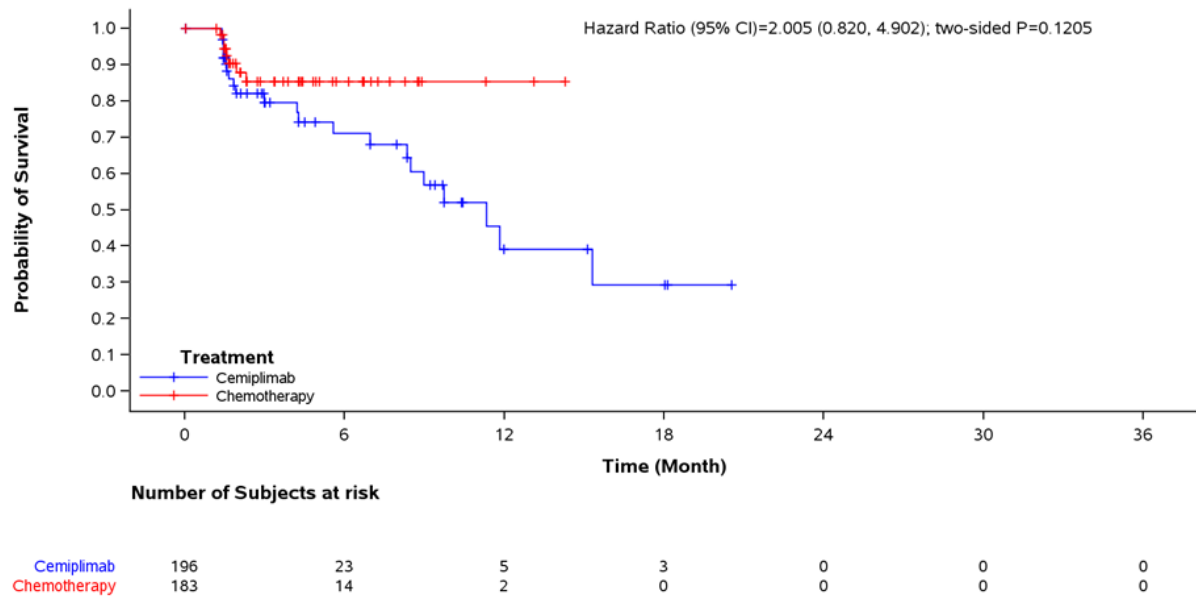


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

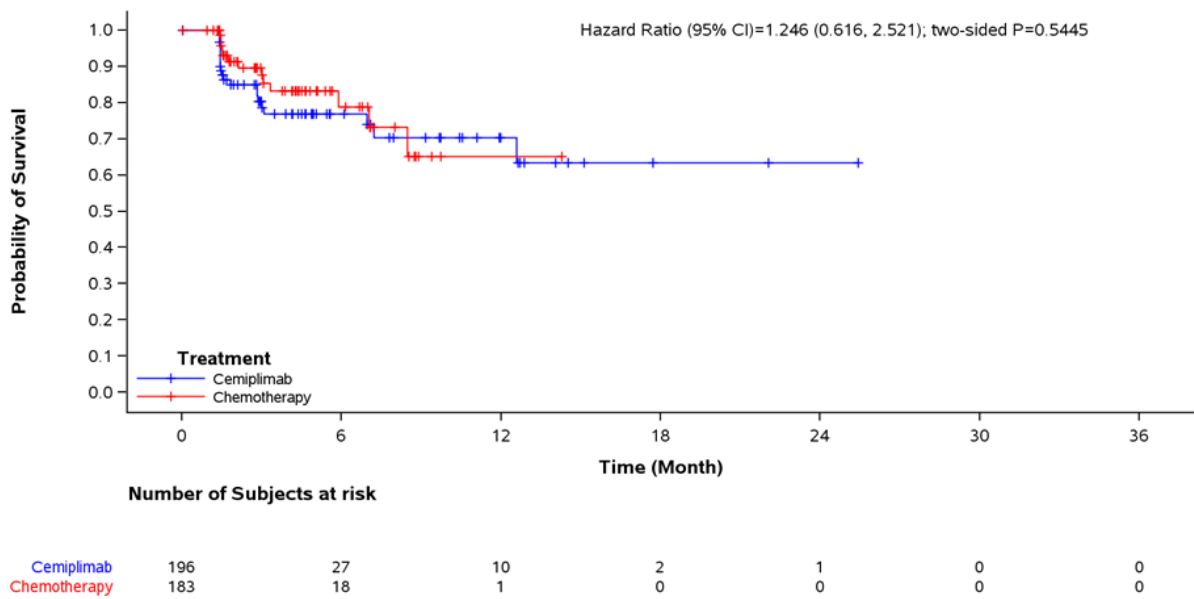


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

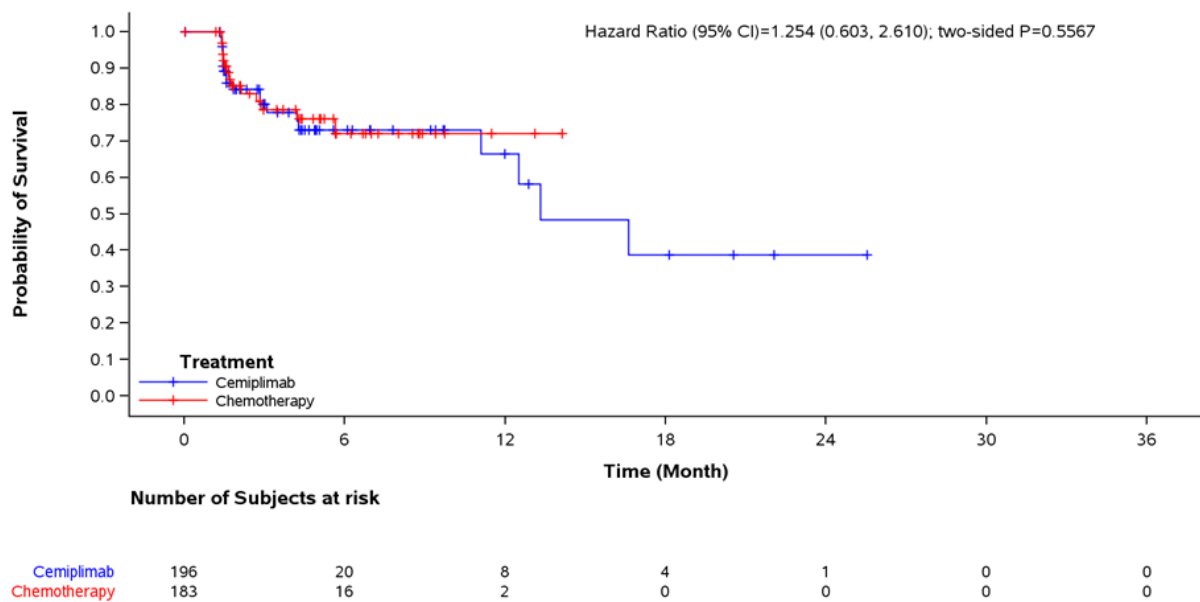


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

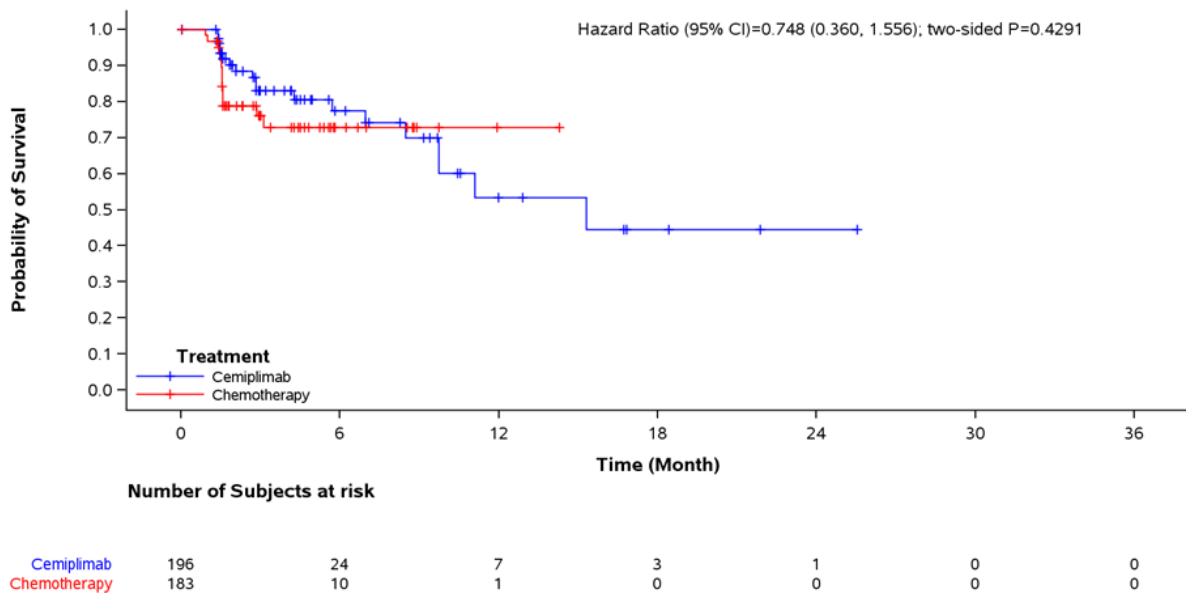


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

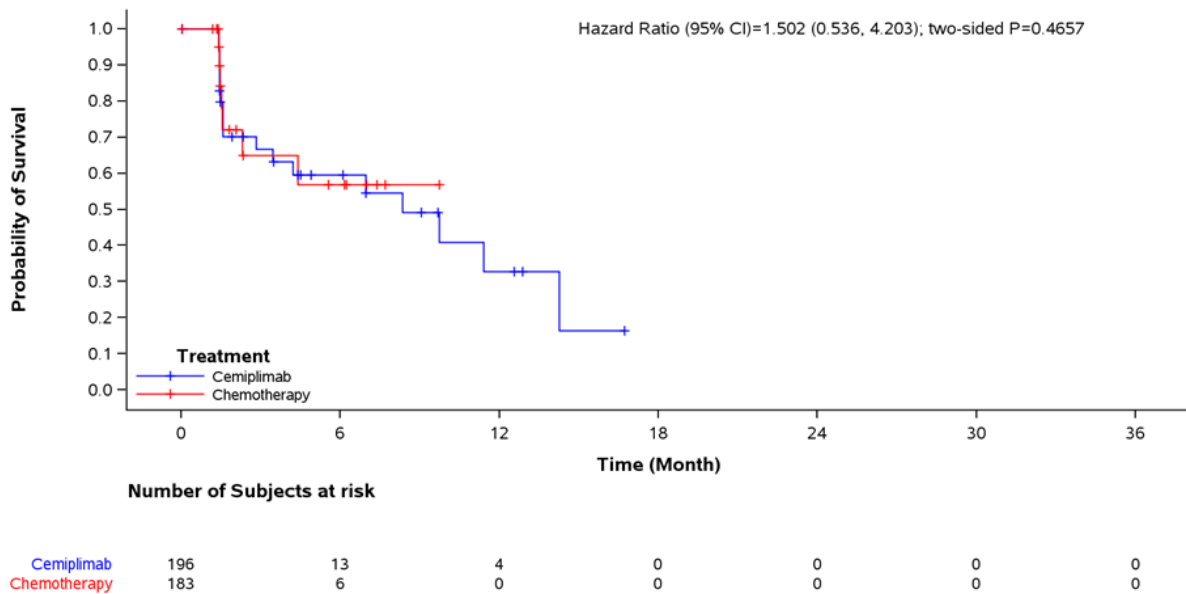


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

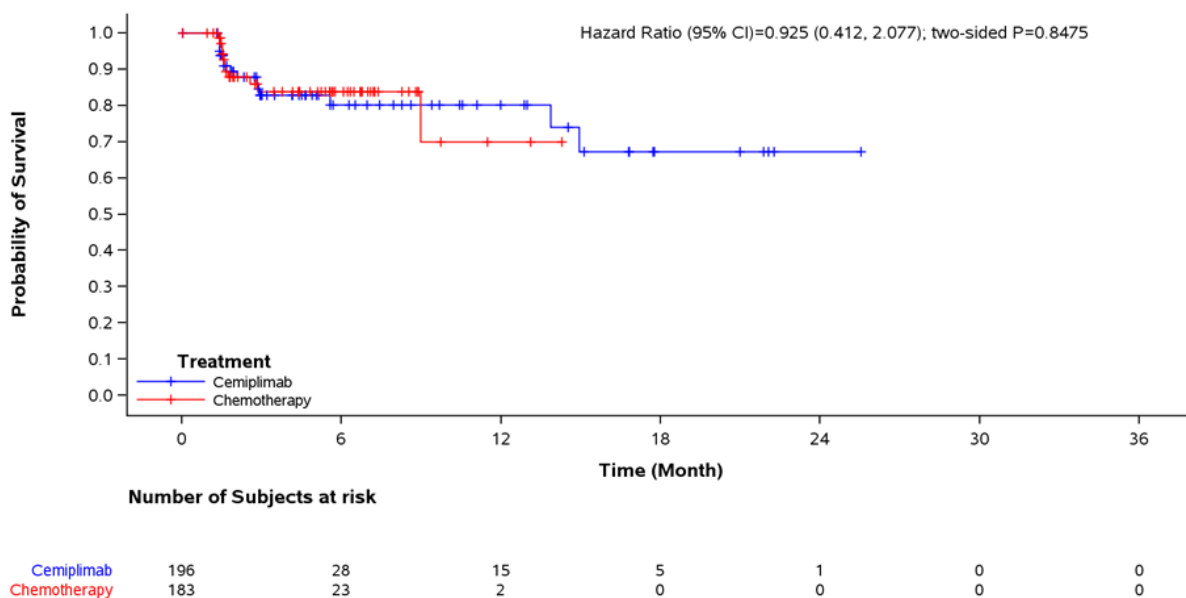


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.3.5 Dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	79 (40,3)	117 (59,7)	10,1 [5,7; 12,5]	183	74 (40,4)	109 (59,6)	4,4 [2,9; 7,4]	0,67 [0,48; 0,94]	<b>0,0196</b>
<b>Schmerz</b>									
196	52 (26,5)	144 (73,5)	19,2 [10,2; NE]	183	60 (32,8)	123 (67,2)	6,0 [4,2; 11,1]	0,54 [0,37; 0,80]	<b>0,0021</b>



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	39 (19,9)	157 (80,1)	NE [14,6; NE]	183	44 (24,0)	139 (76,0)	11,9 [8,9; NE]	0,49 [0,31; 0,77]	<b>0,0020</b>
<b>Dyspnoe</b>									
196	35 (17,9)	161 (82,1)	NE [NE; NE]	183	41 (22,4)	142 (77,6)	10,4 [6,7; NE]	0,53 [0,33; 0,85]	<b>0,0086</b>
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	47 (24,0)	149 (76,0)	16,8 [11,2; NE]	183	41 (22,4)	142 (77,6)	9,7 [8,1; NE]	0,69 [0,44; 1,08]	0,1015
<b>Appetitverlust</b>									
196	49 (25,0)	147 (75,0)	NE [10,4; NE]	183	53 (29,0)	130 (71,0)	9,2 [4,8; 9,7]	0,56 [0,37; 0,84]	<b>0,0048</b>
<b>Obstipation</b>									
196	40 (20,4)	156 (79,6)	NE [NE; NE]	183	43 (23,5)	140 (76,5)	11,5 [7,0; NE]	0,61 [0,39; 0,95]	<b>0,0301</b>
<b>Diarrhoe</b>									
196	24 (12,2)	172 (87,8)	NE [18,1; NE]	183	21 (11,5)	162 (88,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,34; 1,19]	0,1545
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	37 (18,9)	159 (81,1)	NE [13,9; NE]	183	36 (19,7)	147 (80,3)	11,5 [7,1; NE]	0,53 [0,33; 0,86]	<b>0,0102</b>
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.									
Datenschnitt 04. Januar 2021									
a: Kaplan-Meier-Schätzer.									
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.									
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )									
Quelle: (Regeneron 2023b)									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde im Cemiplimab-Arm der Median für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline lediglich für „Erschöpfung /

Fatigue“ (10,1 Monate), „Schmerz“ (19,2 Monate) und „Schlaflosigkeit“ (16,8 Monate) erreicht, während der Median für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte im CTx-Arm nur für Diarrhoe nicht erreicht wurde. Für die übrigen Symptome und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 lag die Zeitspanne zwischen 6,0 Monaten für „Schmerz“ und 11,9 Monaten für „Übelkeit und Erbrechen“. Mit Ausnahme von „Schlaflosigkeit“ und „Diarrhoe“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen für alle Symptome und Einzelfragen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-36).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-42, Abbildung 4-43, Abbildung 4-44, Abbildung 4-45, Abbildung 4-46, Abbildung 4-47, Abbildung 4-48, Abbildung 4-49 und Abbildung 4-50 dargestellt.

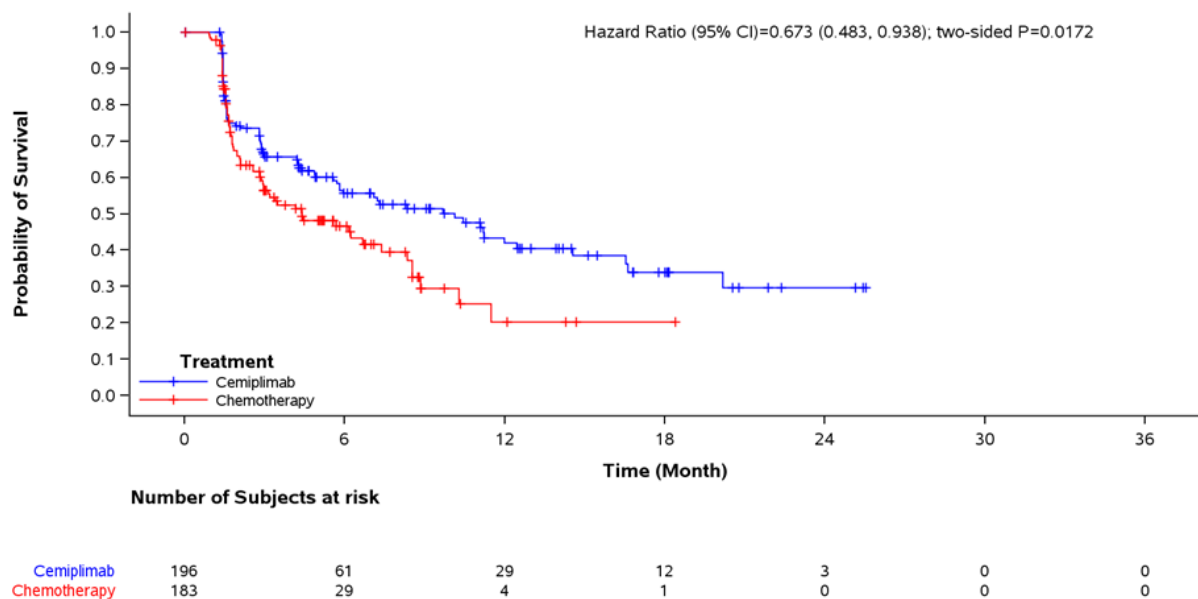


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

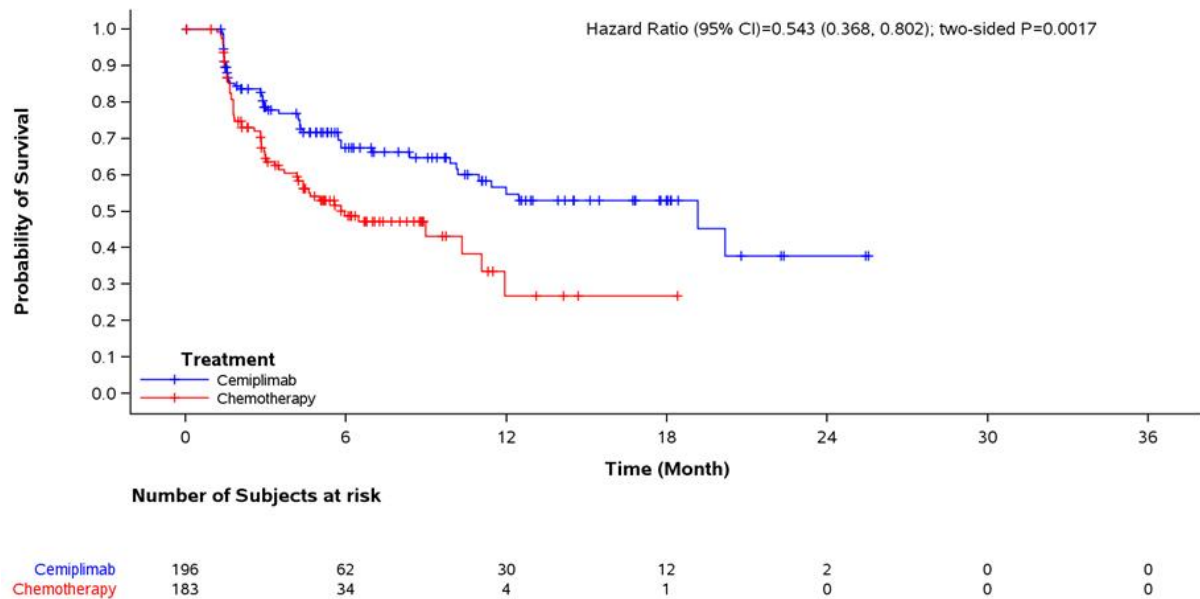


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

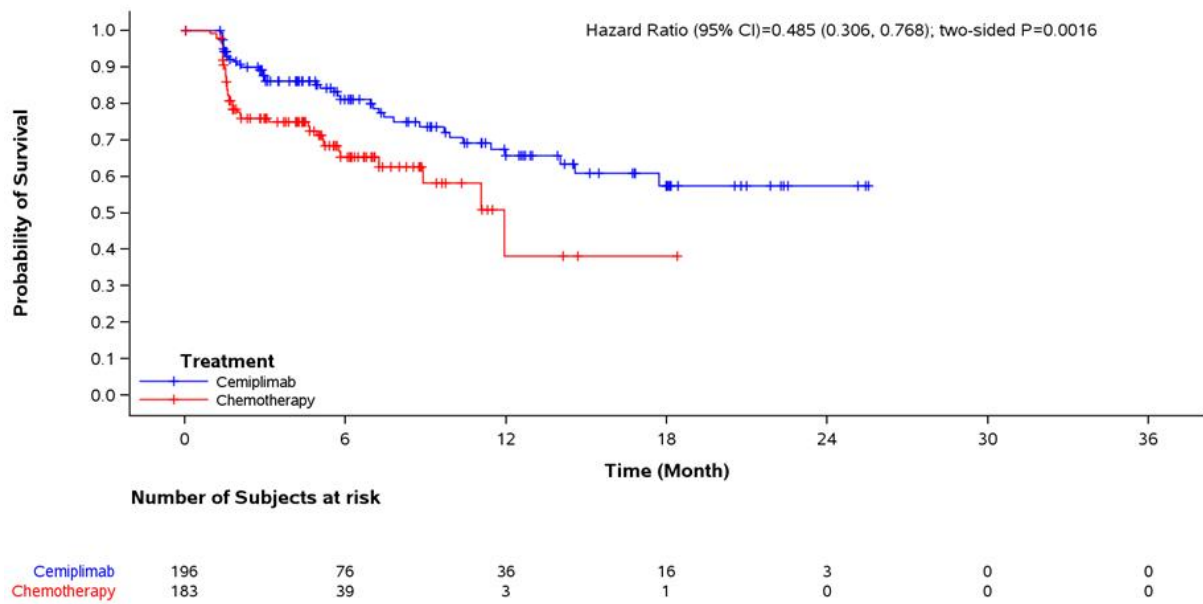


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

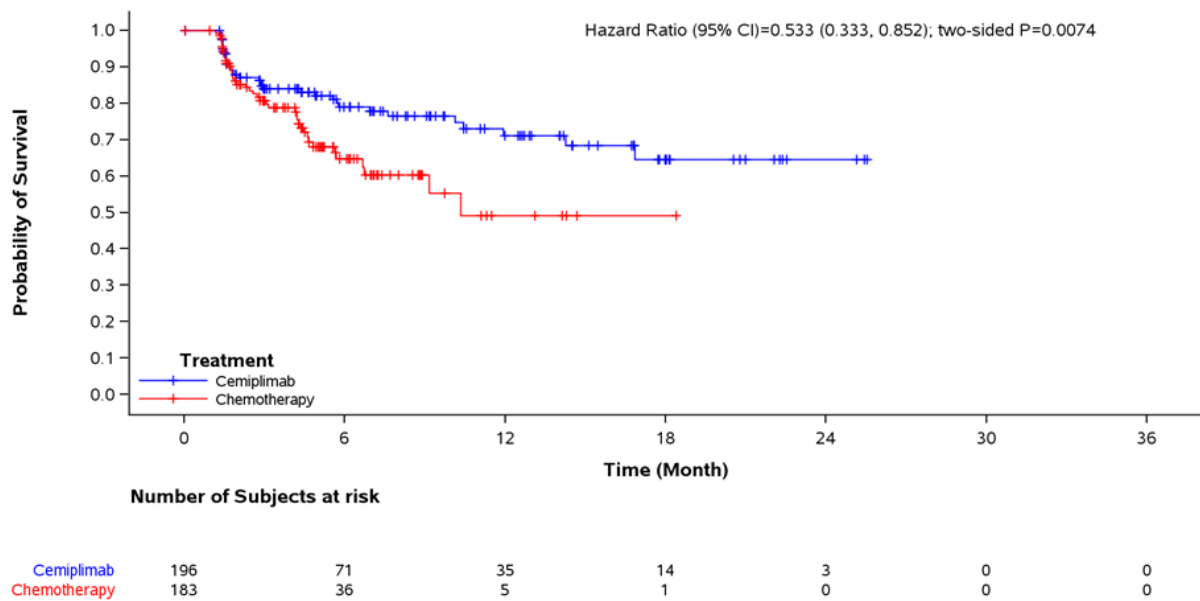


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

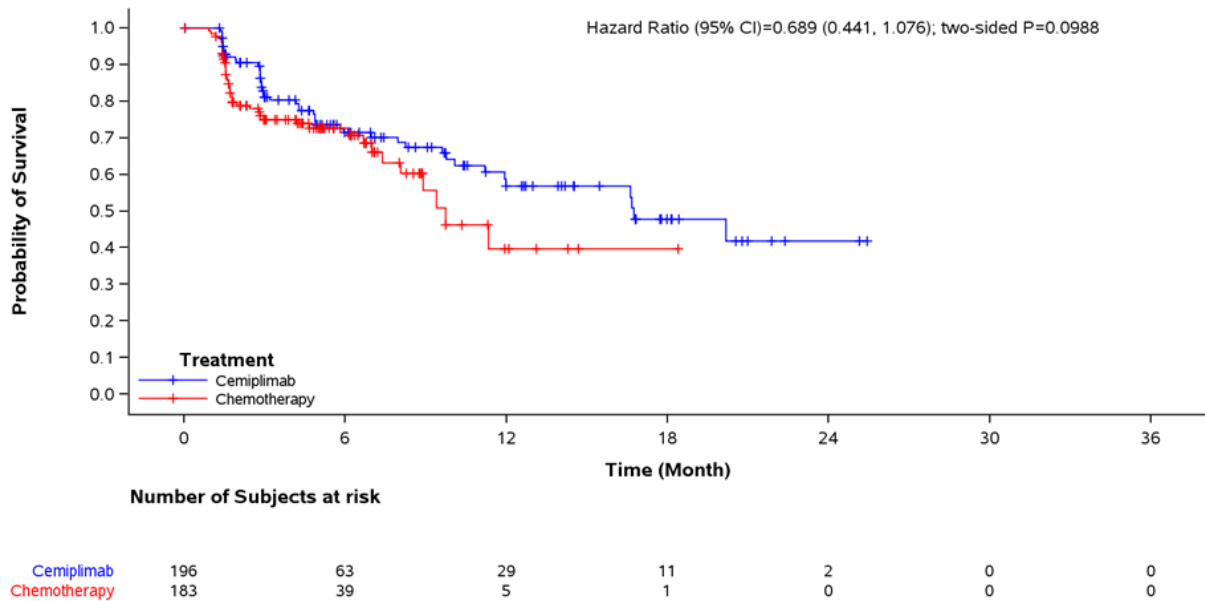


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

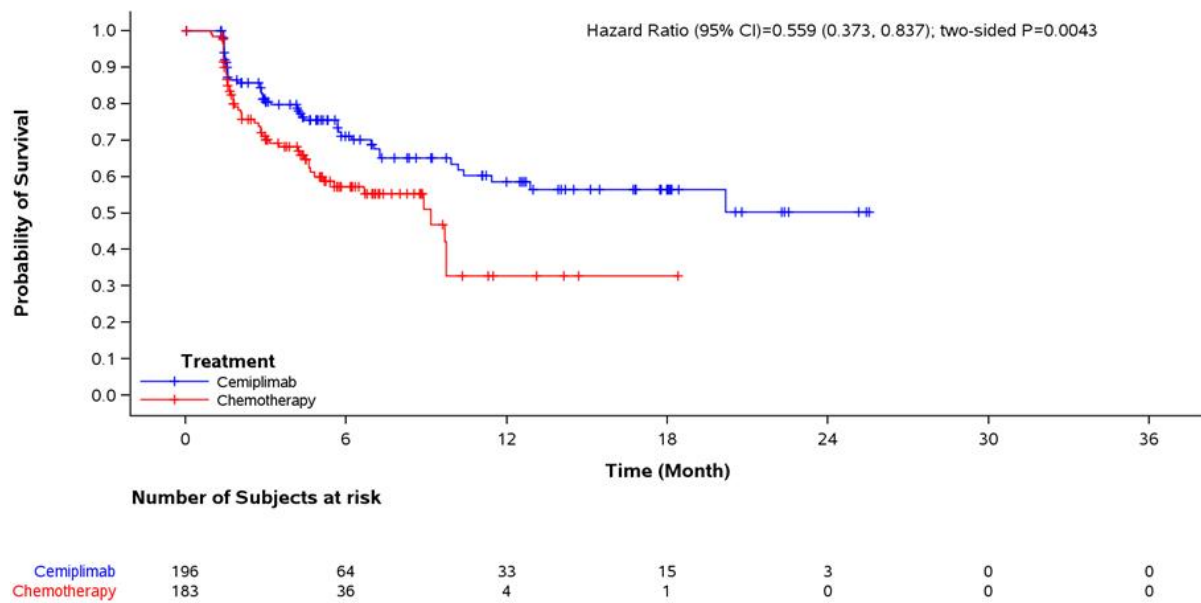


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

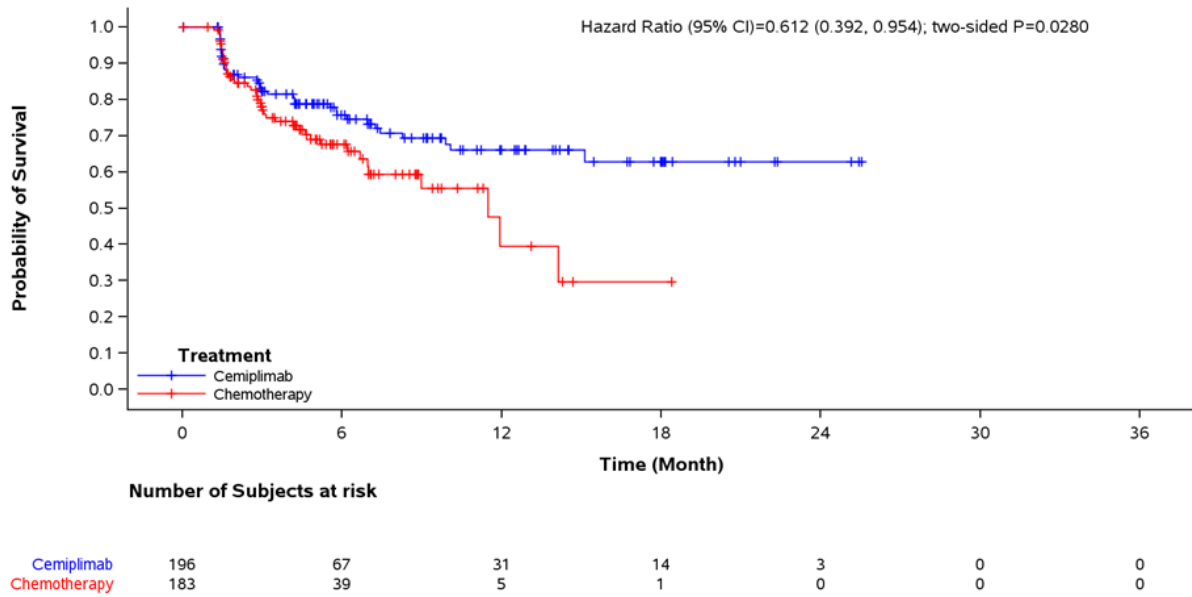


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



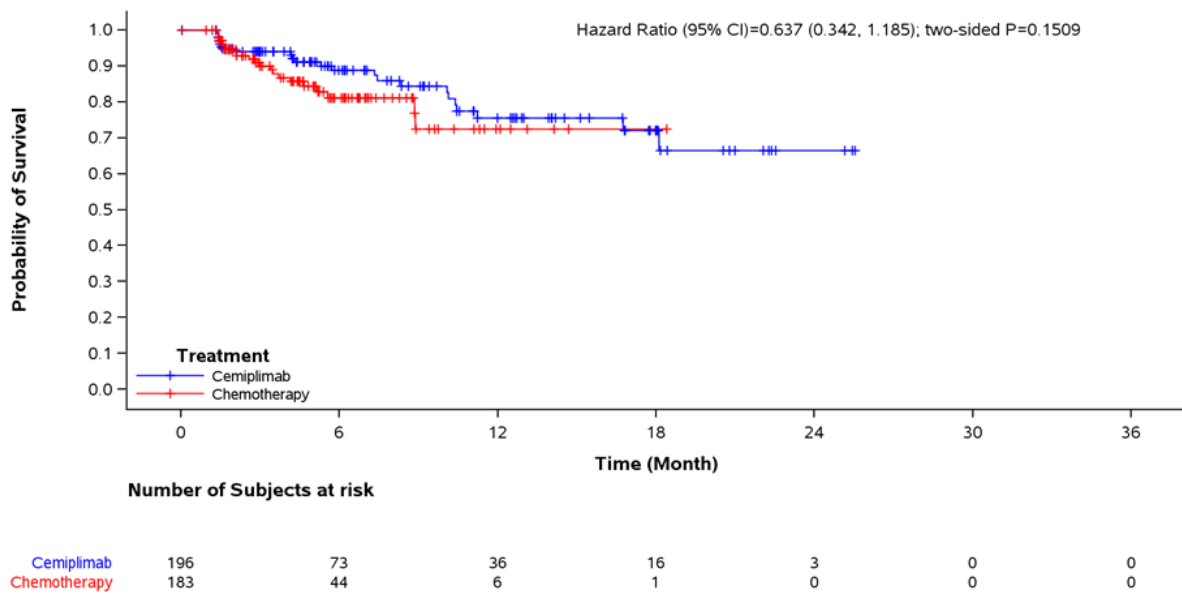


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

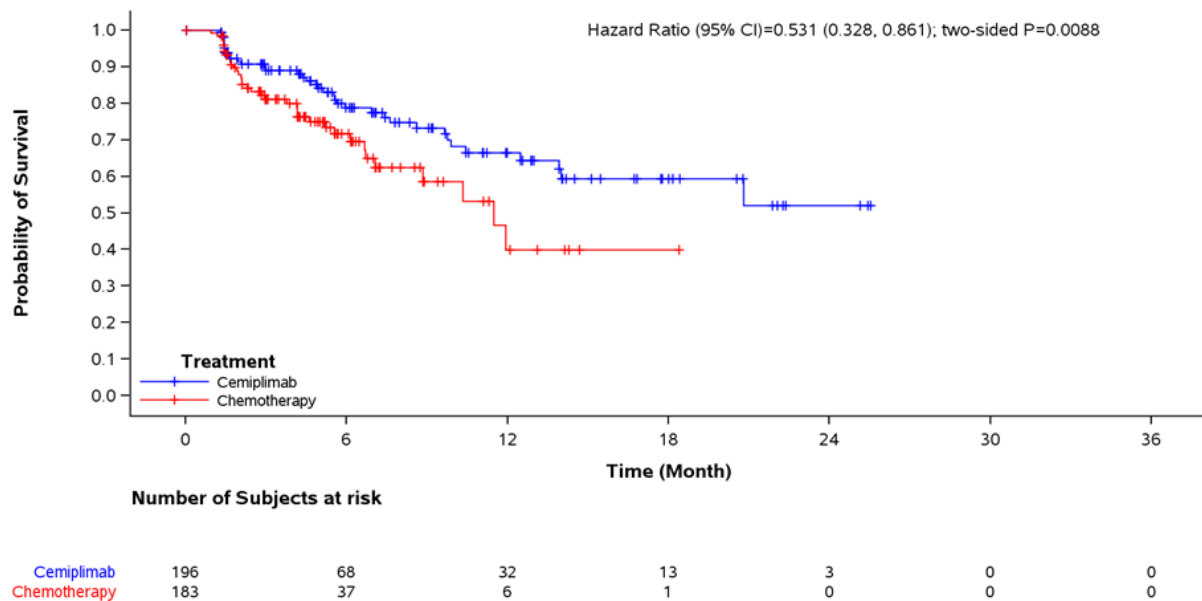


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.3.6 Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patientinnen, die eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert wurden.

Tabelle 4-37: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>									
196	44 (22,4)	152 (77,6)	20,2 [12,5; NE]	183	49 (26,8)	134 (73,2)	10,3 [4,4; NE]	0,55 [0,36; 0,85]	<b>0,0066</b>
<b>Schmerz</b>									
196	32 (16,3)	164 (83,7)	20,2 [19,2; NE]	183	33 (18,0)	150 (82,0)	NE [9,0; NE]	0,58 [0,35; 0,98]	<b>0,0407</b>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
196	12 (6,1)	184 (93,9)	NE [NE; NE]	183	20 (10,9)	163 (89,1)	NE [11,1; NE]	0,31 [0,14; 0,69]	<b>0,0038</b>
<b>Dyspnoe</b>									
196	18 (9,2)	178 (90,8)	NE [NE; NE]	183	18 (9,8)	165 (90,2)	NE [NE; NE]	0,57 [0,29; 1,13]	0,1092
<b>Schlaflosigkeit</b>									
196	26 (13,3)	170 (86,7)	NE [16,8; NE]	183	22 (12,0)	161 (88,0)	NE [11,3; NE]	0,67 [0,36; 1,24]	0,2012
<b>Appetitverlust</b>									
196	25 (12,8)	171 (87,2)	NE [20,2; NE]	183	31 (16,9)	152 (83,1)	NE [9,7; NE]	0,46 [0,27; 0,81]	<b>0,0064</b>
<b>Obstipation</b>									
196	15 (7,7)	181 (92,3)	NE [NE; NE]	183	19 (10,4)	164 (89,6)	NE [NE; NE]	0,53 [0,27; 1,06]	0,0740
<b>Diarrhoe</b>									
196	11 (5,6)	185 (94,4)	NE [NE; NE]	183	5 (2,7)	178 (97,3)	NE [NE; NE]	1,12 [0,36; 3,48]	0,8428
<b>Finanzielle Probleme</b>									
196	19 (9,7)	177 (90,3)	NE [20,8; NE]	183	8 (4,4)	175 (95,6)	NE [NE; NE]	1,05 [0,44; 2,51]	0,9083
Patientinnen, die eine Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, wurden im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert.									

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>Ein HR &lt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer.            b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.            CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

Tabelle 4-37 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Sensitivitätsanalyse, bei der diejenigen Patientinnen zensiert wurden, die den Schwellenwert erst zur letzten dokumentierten Visite verzeichneten. Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median lediglich für „Erschöpfung / Fatigue“ und „Schmerz“ mit jeweils 20,2 Monaten im Cemiplimab-Arm sowie ebenfalls für „Erschöpfung / Fatigue“ mit 10,3 Monaten im CTx-Arm erreicht. Für „Erschöpfung / Fatigue“, „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen dennoch statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-37).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53, Abbildung 4-54, Abbildung 4-55, Abbildung 4-56, Abbildung 4-57, Abbildung 4-58 und Abbildung 4-59 dargestellt.

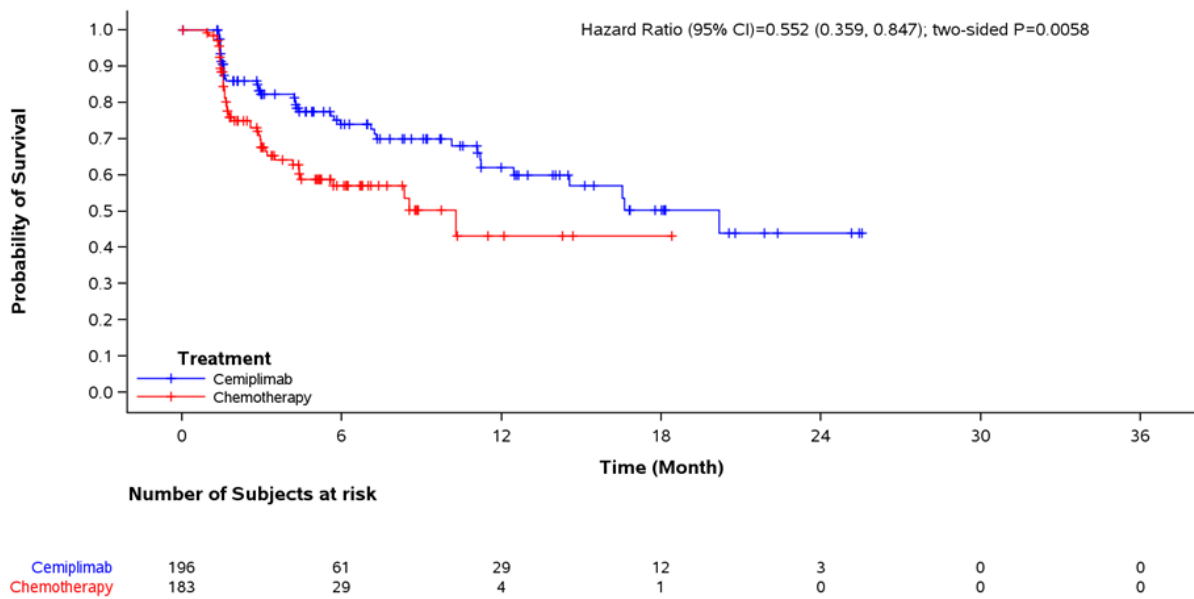


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

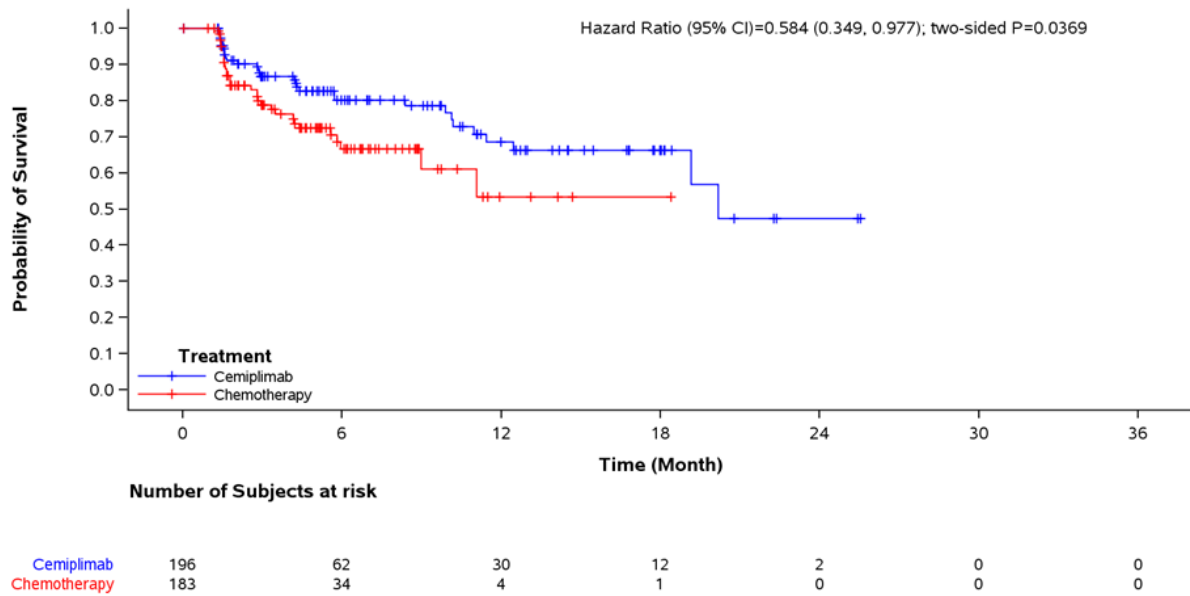


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

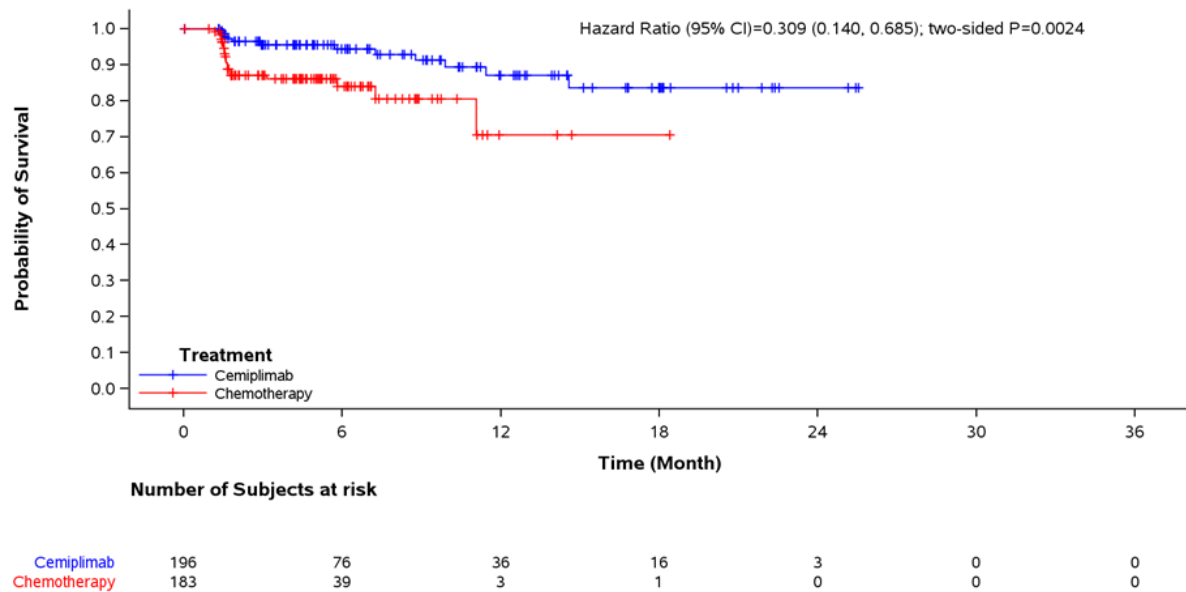


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

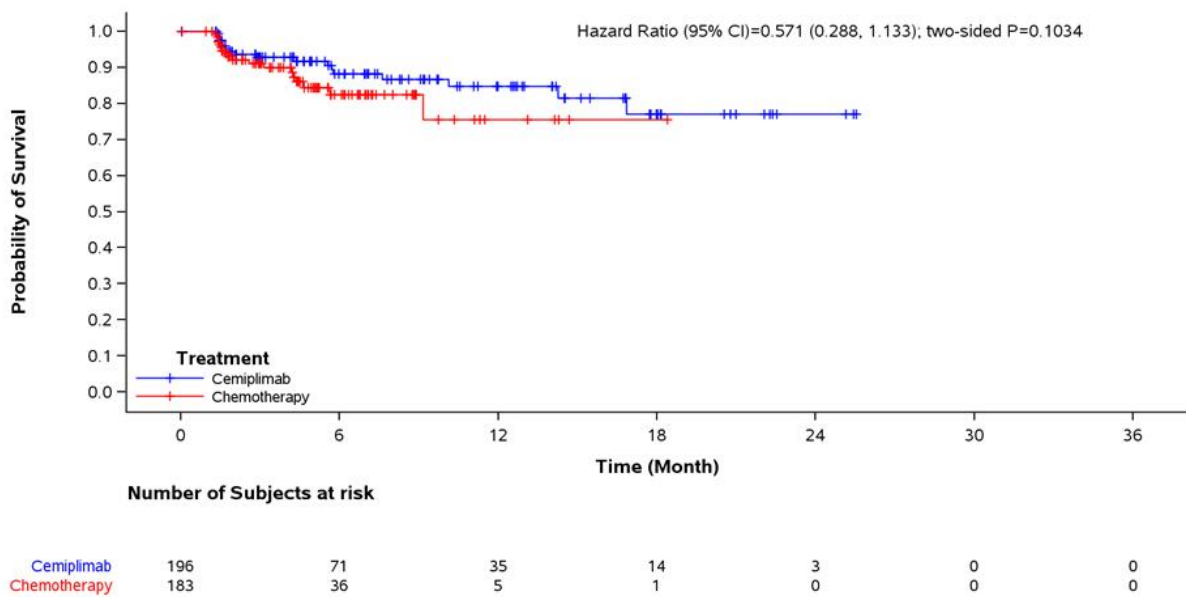


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



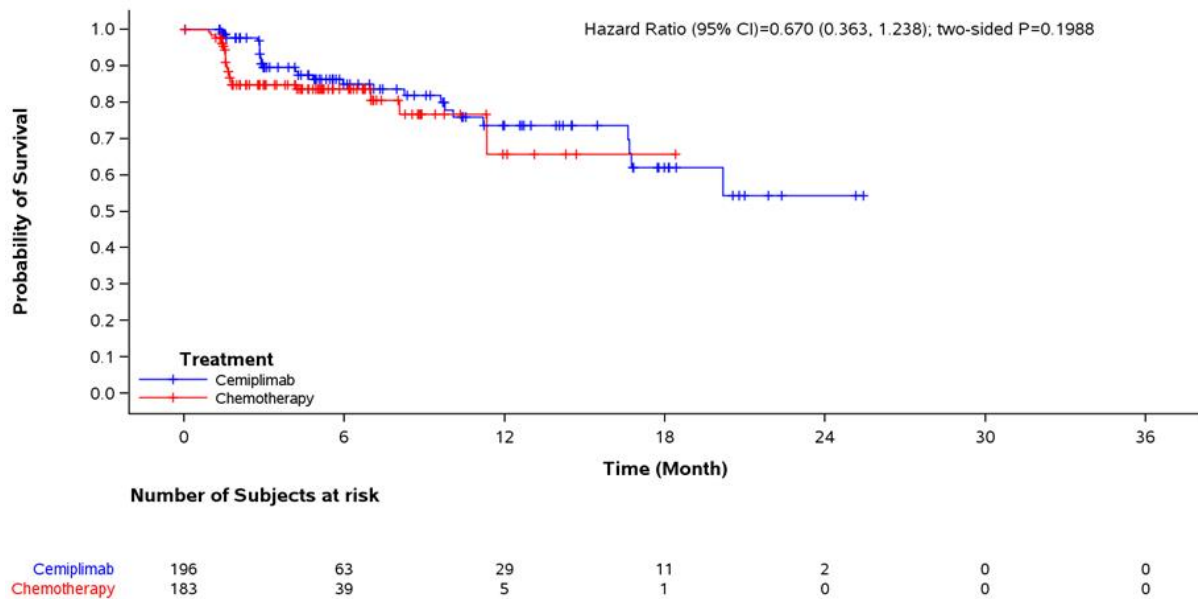


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

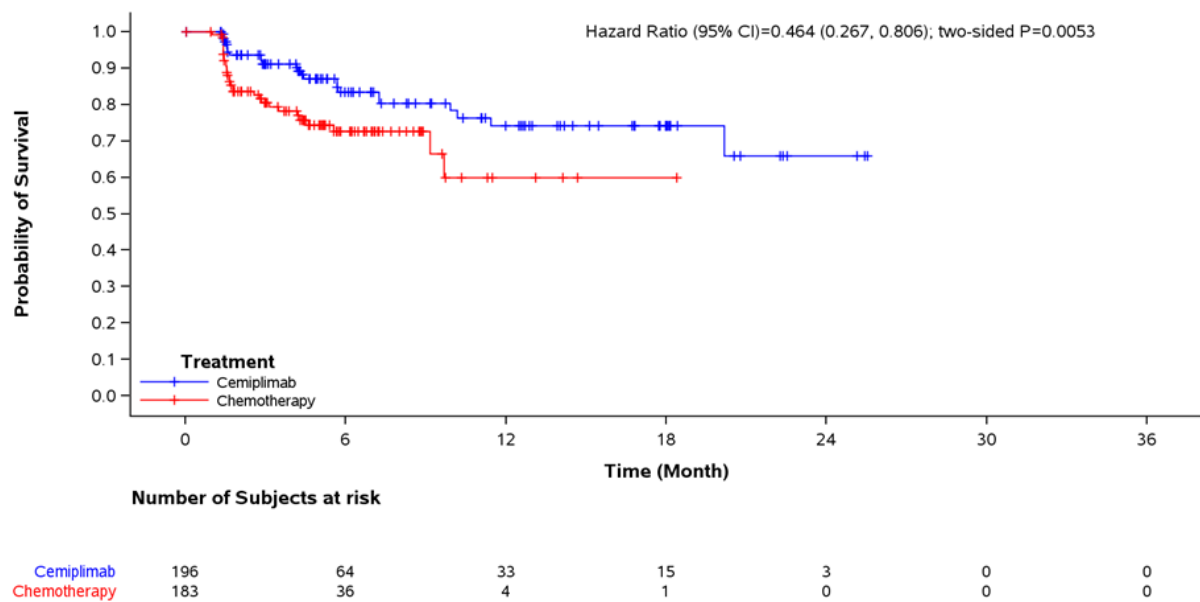


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

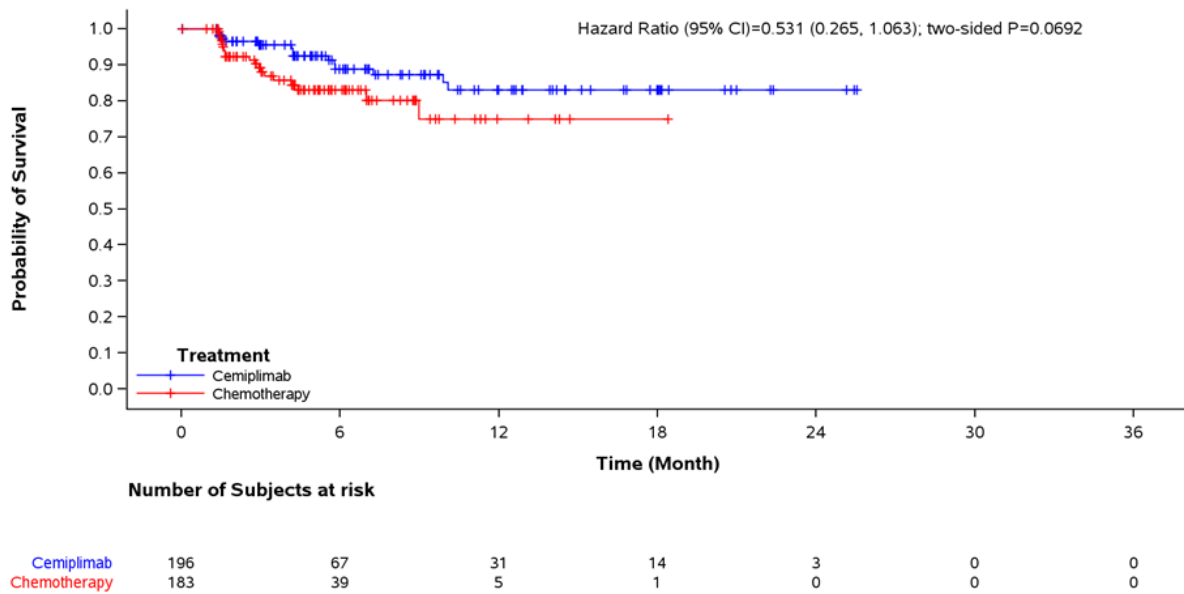


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

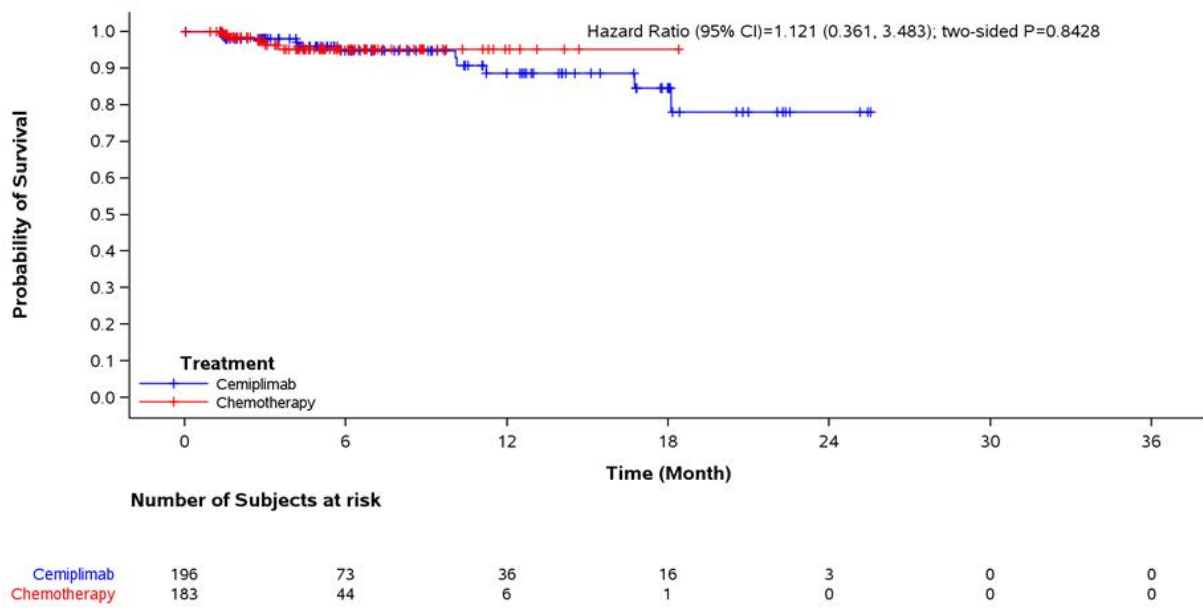


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

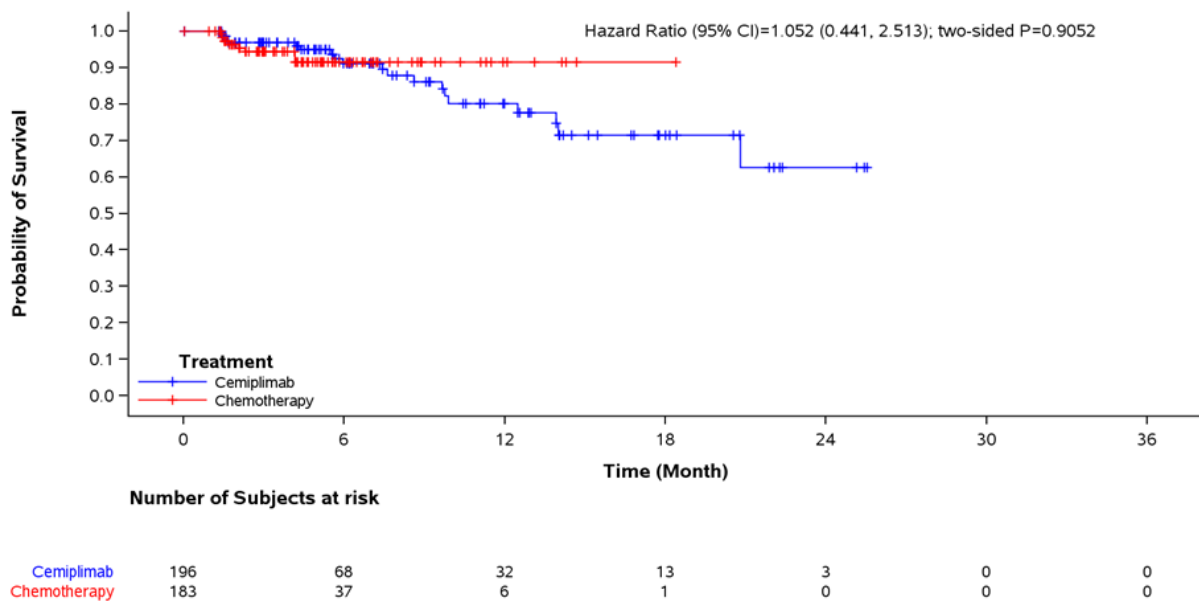


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: Regeneron 2022

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.1.3.7 Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline**

Tabelle 4-38: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
<b>Erschöpfung / Fatigue</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	38,8 (27,87)	3,90 (2,19)	113/0	42,4 (24,56)	9,72 (2,25)	-5,82 [-10,79; -0,86] <b>0,0217</b>	-0,29 [-0,54; -0,04]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	31,4 (24,69)	-0,52 (2,44)	70/1	39,7 (23,05)	10,87 (2,69)	-11,39 [-17,46; -5,32] <b>0,0003</b>	-0,57 [-0,87; -0,26]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	30,6 (23,28)	-0,52 (2,71)	46/0	37,8 (27,00)	9,68 (3,27)	-10,20 [-17,65; -2,76] <b>0,0075</b>	-0,49 [-0,86; -0,13]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	29,8 (23,67)	-0,81 (2,84)	29/1	40,4 (29,10)	11,05 (3,82)	-11,86 [-20,42; -3,30] <b>0,0070</b>	-0,59 [-1,02; -0,15]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	31,5 (26,85)	1,91 (3,16)	23/0	40,6 (27,75)	14,84 (4,58)	-12,92 [-23,23; -2,62] <b>0,0145</b>	-0,60 [-1,08; -0,11]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	29,3 (20,91)	-0,20 (3,17)	12/0	43,5 (27,40)	15,39 (5,20)	-15,59 [-27,03; -4,14] <b>0,0082</b>	-0,85 [-1,50; -0,20]
<b>Schmerz</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	35,1 (31,74)	-1,31 (2,63)	113/0	39,2 (30,04)	4,08 (2,70)	-5,39 [-11,42; 0,65] 0,0799	-0,22 [-0,47; 0,03]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	27,9 (30,41)	-5,34 (3,11)	69/2	35,4 (29,40)	3,87 (3,49)	-9,21 [-17,27; -1,15] <b>0,0253</b>	-0,34 [-0,65; -0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	20,6 (22,25)	-10,42 (2,87)	46/0	33,3 (27,67)	3,68 (3,42)	-14,10 [-21,68; -6,53] <b>0,0003</b>	-0,67 [-1,04; -0,30]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	24,5 (25,49)	-6,05 (3,25)	29/1	33,9 (32,31)	5,51 (4,38)	-11,55 [-21,34; -1,76] <b>0,0212</b>	-0,50 [-0,93; -0,07]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	24,3 (28,80)	-5,23 (3,74)	23/0	28,3 (30,33)	6,13 (5,32)	-11,36 [-23,36; 0,63] 0,0632	-0,45 [-0,93; 0,03]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	18,8 (22,95)	-8,40 (3,98)	12/0	37,5 (34,17)	14,67 (6,62)	-23,07 [-37,78; -8,36] <b>0,0025</b>	-0,98 [-1,64; -0,32]
<b>Übelkeit / Erbrechen</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	11,5 (22,91)	1,49 (2,04)	113/0	19,3 (21,54)	10,03 (2,11)	-8,54 [-13,39; -3,69] <b>0,0006</b>	-0,43 [-0,68; -0,18]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	8,0 (17,82)	-0,65 (2,22)	70/1	14,6 (21,44)	6,35 (2,49)	-7,00 [-12,71; -1,29] <b>0,0165</b>	-0,37 [-0,68; -0,06]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	7,2 (15,35)	-1,28 (2,15)	46/0	17,8 (19,69)	7,98 (2,62)	-9,26 [-15,07; -3,45] <b>0,0020</b>	-0,57 [-0,94; -0,20]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	8,1 (14,40)	0,83 (2,30)	29/1	17,8 (27,31)	8,14 (3,11)	-7,31 [-14,26; -0,37] <b>0,0391</b>	-0,45 [-0,88; -0,01]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	9,8 (17,04)	2,24 (2,59)	23/0	13,0 (21,29)	5,50 (3,82)	-3,26 [-11,84; 5,31] 0,4511	-0,18 [-0,66; 0,30]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	7,4 (14,67)	0,49 (2,44)	12/0	12,5 (14,43)	6,26 (3,94)	-5,77 [-14,40; 2,86] 0,1865	-0,42 [-1,06; 0,22]
<b>Dyspnoe</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 2, Tag 1	141/0	18,4 (26,55)	1,95 (2,43)	113/0	18,9 (24,75)	3,11 (2,50)	-1,16 [-6,73; 4,42] 0,6825	-0,05 [-0,30; 0,20]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	16,0 (26,42)	0,69 (2,59)	68/2	18,1 (23,87)	4,34 (2,89)	-3,66 [-10,08; 2,77] 0,2630	-0,17 [-0,48; 0,13]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	15,2 (21,11)	0,49 (2,73)	46/0	18,1 (26,02)	5,24 (3,27)	-4,74 [-12,06; 2,58] 0,2024	-0,23 [-0,60; 0,13]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	18,1 (24,53)	4,01 (3,17)	29/1	17,8 (27,31)	3,72 (4,38)	0,29 [-9,57; 10,15] 0,9537	0,01 [-0,42; 0,44]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	16,4 (23,27)	2,18 (2,94)	22/1	17,4 (24,35)	4,73 (4,07)	-2,55 [-11,59; 6,49] 0,5768	-0,13 [-0,61; 0,35]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	13,5 (20,45)	1,15 (3,38)	12/0	16,7 (22,47)	5,97 (5,39)	-4,81 [-16,78; 7,15] 0,4253	-0,25 [-0,89; 0,38]
<b>Schlaflosigkeit</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	31,0 (32,65)	1,06 (2,91)	113/0	36,9 (32,54)	8,25 (2,98)	-7,19 [-13,78; -0,59] <b>0,0328</b>	-0,27 [-0,52; -0,02]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	26,1 (29,15)	-2,24 (3,27)	69/2	30,0 (31,95)	6,57 (3,64)	-8,81 [-17,03; -0,59] <b>0,0358</b>	-0,32 [-0,63; -0,02]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	31,3 (29,03)	3,75 (3,56)	46/0	36,2 (35,01)	12,83 (4,31)	-9,08 [-18,88; 0,72] 0,0692	-0,33 [-0,70; 0,03]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	24,8 (24,53)	-0,68 (3,42)	29/1	33,3 (35,02)	8,73 (4,47)	-9,41 [-19,32; 0,50] 0,0625	-0,40 [-0,83; 0,03]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	25,1 (28,97)	0,66 (3,72)	23/0	26,1 (26,51)	5,91 (5,19)	-5,25 [-16,86; 6,36] 0,3713	-0,22 [-0,70; 0,27]



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	22,0 (28,04)	-1,99 (4,25)	12/0	27,8 (31,25)	4,31 (7,08)	-6,30 [-22,01; 9,42] 0,4272	-0,25 [-0,89; 0,38]
<b>Appetitverlust</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	24,6 (31,43)	2,03 (2,86)	112/0	28,6 (29,97)	6,64 (2,97)	-4,61 [-11,39; 2,17] 0,1819	-0,17 [-0,42; 0,08]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	17,0 (28,04)	-2,69 (3,11)	69/1	30,0 (31,67)	10,34 (3,48)	-13,03 [-21,00; -5,06] <b>0,0015</b>	-0,50 [-0,80; -0,19]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	18,1 (26,90)	-1,54 (3,38)	46/0	34,1 (29,39)	12,18 (4,17)	-13,72 [-23,24; -4,20] <b>0,0050</b>	-0,52 [-0,89; -0,15]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	18,6 (27,59)	-0,72 (3,46)	29/1	30,0 (26,77)	9,99 (4,83)	-10,71 [-21,54; 0,12] 0,0525	-0,42 [-0,85; 0,01]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	18,0 (25,51)	-1,06 (3,22)	23/0	27,5 (21,68)	10,24 (4,61)	-11,30 [-21,39; -1,20] <b>0,0287</b>	-0,53 [-1,02; -0,05]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	12,1 (20,17)	-5,67 (3,41)	12/0	27,8 (31,25)	9,24 (5,67)	-14,92 [-27,26; -2,58] <b>0,0186</b>	-0,76 [-1,40; -0,11]
<b>Obstipation</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	23,7 (33,12)	-0,15 (3,13)	113/0	27,7 (32,40)	3,70 (3,23)	-3,85 [-11,05; 3,35] 0,2936	-0,13 [-0,38; 0,12]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	17,3 (25,58)	-2,96 (3,30)	70/1	28,2 (34,11)	8,85 (3,66)	-11,81 [-19,93; -3,69] <b>0,0046</b>	-0,44 [-0,75; -0,13]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	14,0 (25,20)	-5,89 (3,52)	46/0	29,7 (37,34)	10,31 (4,24)	-16,20 [-25,71; -6,69] <b>0,0010</b>	-0,61 [-0,98; -0,24]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	20,5 (26,79)	0,60 (3,55)	29/1	23,3 (34,07)	3,91 (4,70)	-3,30 [-13,65; 7,04] 0,5383	-0,14 [-0,56; 0,29]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	21,3 (30,45)	3,02 (3,93)	23/0	17,4 (26,34)	4,00 (5,52)	-0,98 [-13,30; 11,34] 0,8750	-0,04 [-0,52; 0,44]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	16,3 (25,89)	0,91 (3,93)	12/0	13,9 (26,43)	3,24 (6,01)	-2,33 [-15,51; 10,85] 0,7261	-0,11 [-0,74; 0,52]
<b>Diarrhoe</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	10,1 (19,85)	1,13 (1,90)	113/0	11,5 (21,26)	3,41 (1,99)	-2,29 [-6,91; 2,34] 0,3314	-0,12 [-0,37; 0,13]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	6,5 (14,86)	-2,44 (1,85)	70/1	9,9 (17,27)	2,45 (2,10)	-4,89 [-9,55; -0,24] <b>0,0396</b>	-0,32 [-0,62; -0,01]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	10,3 (20,84)	1,28 (2,56)	45/0	11,1 (23,57)	4,64 (3,25)	-3,36 [-11,01; 4,29] 0,3866	-0,16 [-0,52; 0,21]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	13,3 (22,98)	4,79 (3,03)	29/1	11,1 (25,27)	3,72 (4,50)	1,07 [-9,27; 11,40] 0,8379	0,04 [-0,38; 0,47]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	16,4 (24,05)	8,28 (3,00)	23/0	7,2 (14,06)	0,60 (4,51)	7,69 [-2,64; 18,01] 0,1426	0,35 [-0,13; 0,84]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	10,6 (17,18)	1,60 (2,73)	12/0	11,1 (16,41)	4,16 (5,03)	-2,56 [-13,64; 8,52] 0,6458	-0,14 [-0,78; 0,49]
<b>Finanzielle Probleme</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	25,1 (32,54)	-5,47 (2,46)	113/0	26,8 (33,29)	-4,19 (2,50)	-1,28 [-6,76; 4,19] 0,6453	-0,06 [-0,30; 0,19]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	23,2 (31,39)	-6,86 (2,94)	70/1	28,2 (33,64)	-5,64 (3,31)	-1,22 [-8,77; 6,32] 0,7494	-0,05 [-0,35; 0,25]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	26,7 (34,73)	-2,42 (3,29)	45/0	29,6 (37,08)	-0,85 (4,00)	-1,57 [-10,84; 7,71] 0,7389	-0,06 [-0,43; 0,30]
Zyklus 5, Tag 1	69/1	21,9 (27,74)	-4,78 (3,14)	29/1	36,7 (40,45)	2,94 (4,04)	-7,72 [-16,85; 1,42] 0,0972	-0,36 [-0,79; 0,07]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	23,0 (27,58)	-3,32 (3,55)	23/0	27,5 (37,13)	-2,35 (5,05)	-0,98 [-12,39; 10,44] 0,8659	-0,04 [-0,52; 0,44]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	22,0 (28,89)	-4,64 (3,69)	12/0	30,6 (36,12)	1,56 (5,81)	-6,20 [-19,19; 6,70] 0,3426	-0,30 [-0,94; 0,34]

Die Ergebnisse basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF.

Datenschnitt 04. Januar 2021

a: Die abhängige Variable für das MMRM ist die Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Prädiktoren sind die entsprechenden Ausgangswerte, Behandlung, Visite, geografische Region, Histologie, Behandlung zur Visite und Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen, n: Anzahl der Patientinnen mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patientinnen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SE: Standardfehler (*standard error*); StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Quelle: (Regeneron 2023b)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 fielen die Unterschiede gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ zwischen den Studienarmen für die betrachteten Zyklen 1 bis 7 statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus, während für „Dyspnoe“ und „Finanzielle Probleme“ in keinem Zyklus statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen beobachtet wurden. Für „Schmerz“ zeigten sich lediglich in den Zyklen 2 und 6, für „Übelkeit und Erbrechen“ in den Zyklen 6 und 7 und für „Appetitverlust“ in den Zyklen 2 und 5 keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Cemiplimab. Für „Schlaflosigkeit“ und „Obstipation“ lagen in den Zyklen 2 und 3 bzw. 3 und 4, und für „Diarrhoe“ in Zyklus 3 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab vor (Veränderung der Symptomskalen und Einzelfragen gegenüber Baseline

Tabelle 4-38Tabelle 4-38). Somit stützen die Ergebnisse der MMRM-Analyse die Ereigniszeitanalysen, bei denen statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte für „Schmerz“, „Übelkeit und Erbrechen“ sowie „Appetitverlust“ gezeigt wurden (Tabelle 4-33). Dies bestätigen auch die nachfolgend dargestellten Longitudinalplots für die entsprechenden Endpunkte.

Die zugehörigen Longitudinalplots sind Abbildung 4-60, Abbildung 4-61, Abbildung 4-62, Abbildung 4-63, Abbildung 4-64, Abbildung 4-65, Abbildung 4-66, Abbildung 4-67 und Abbildung 4-68 dargestellt.

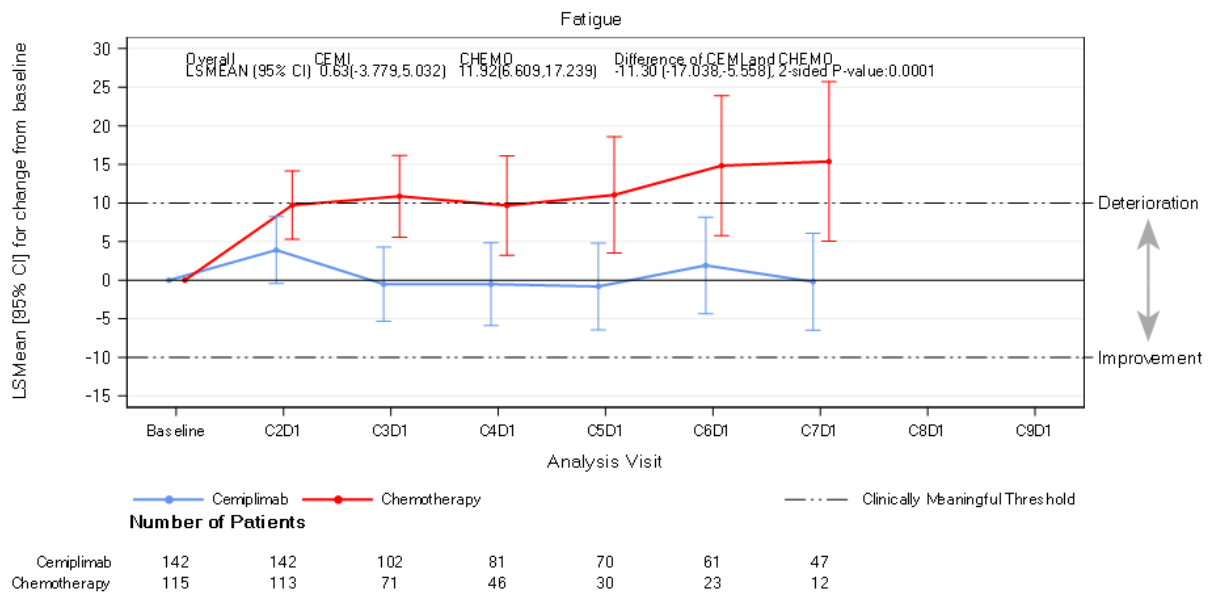


Abbildung 4-60: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

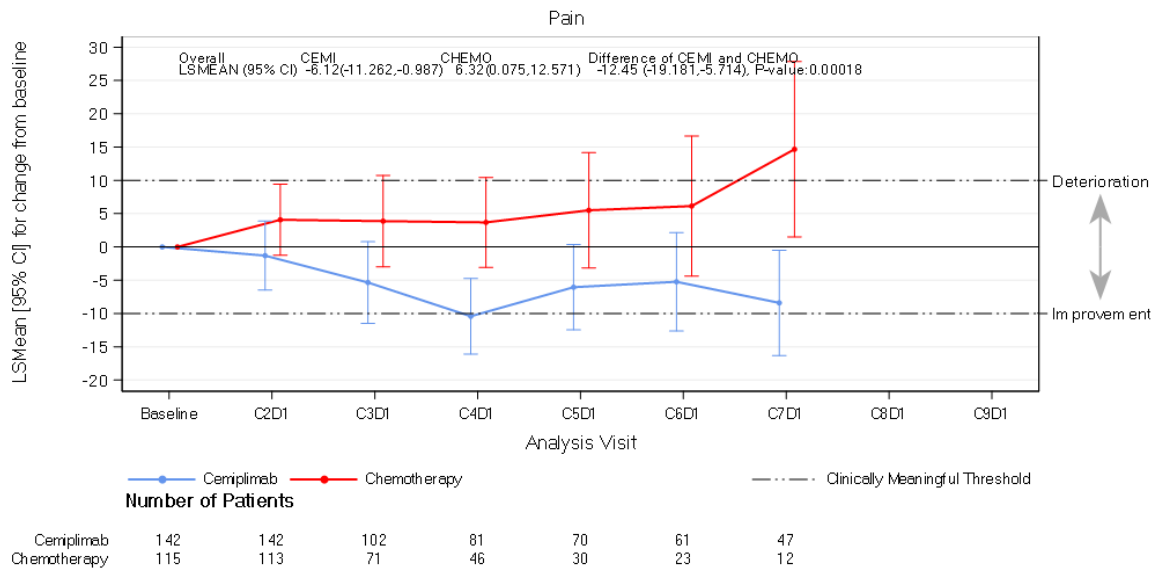


Abbildung 4-61: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

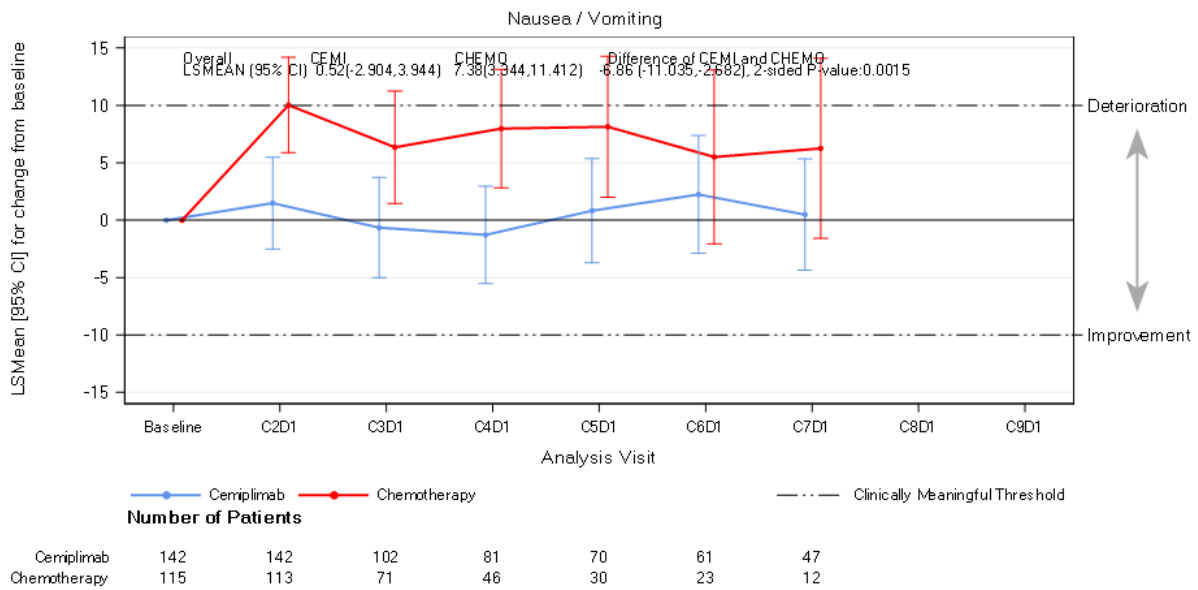


Abbildung 4-62: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Übelkeit und Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

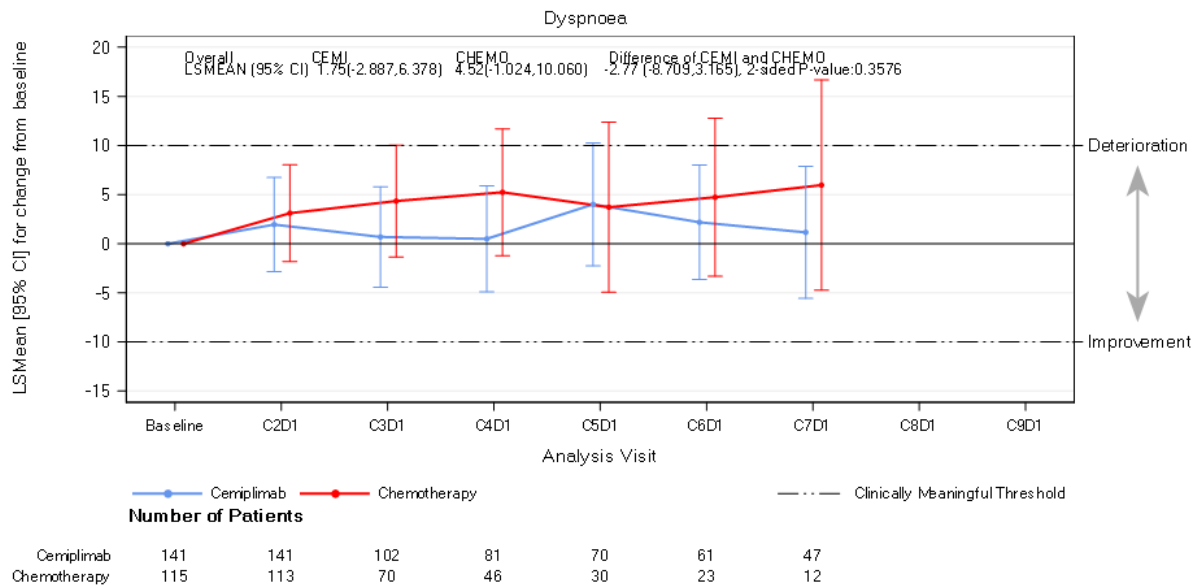


Abbildung 4-63: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Dyspnoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)



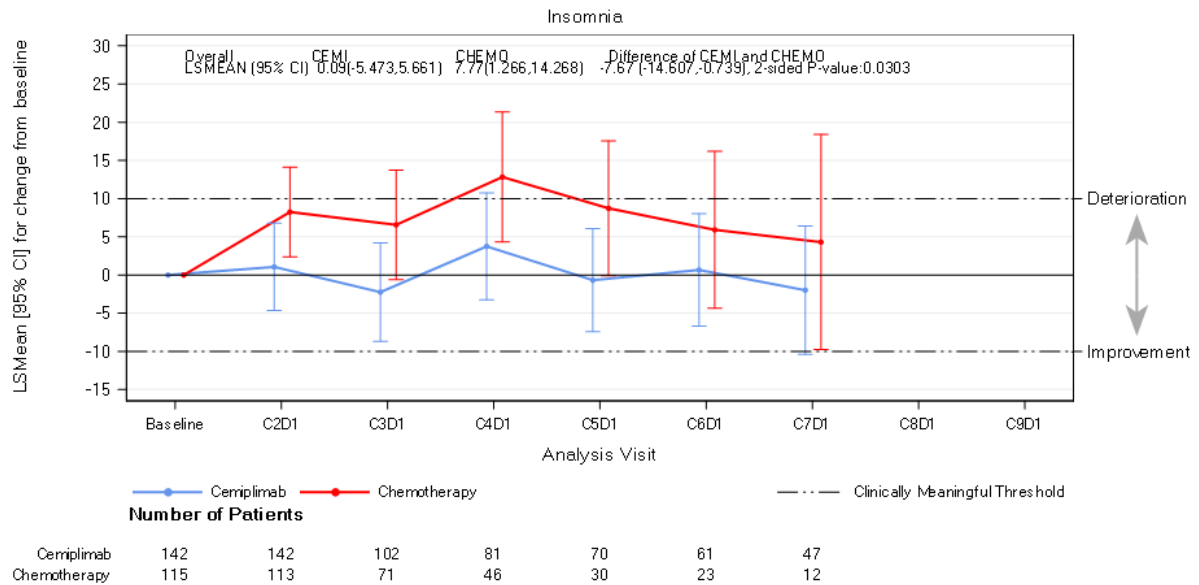


Abbildung 4-64: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

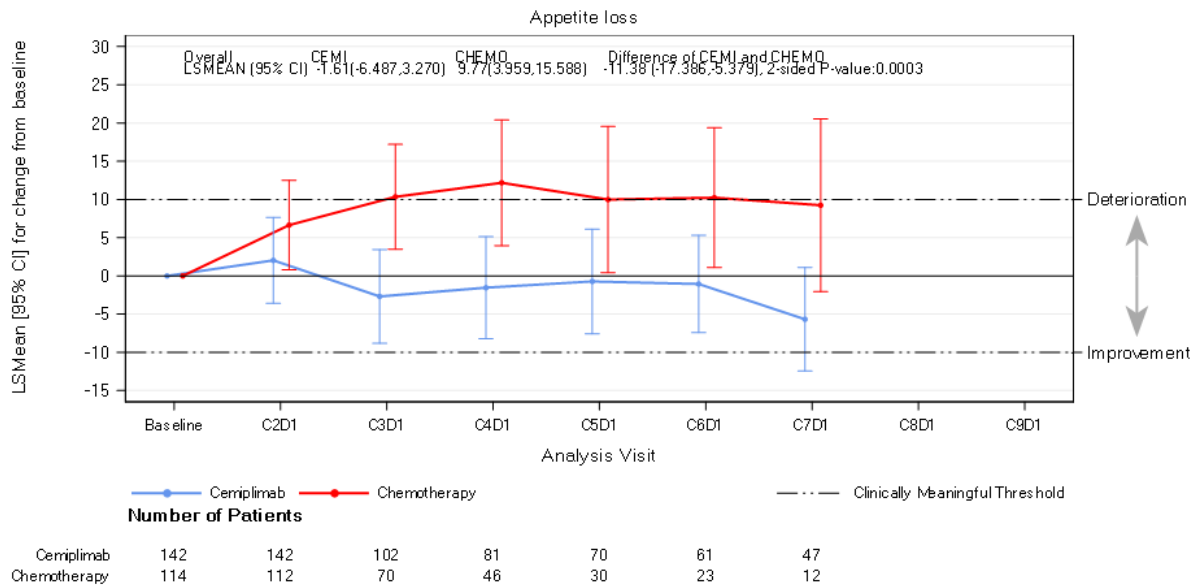


Abbildung 4-65: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Appetitverlust“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

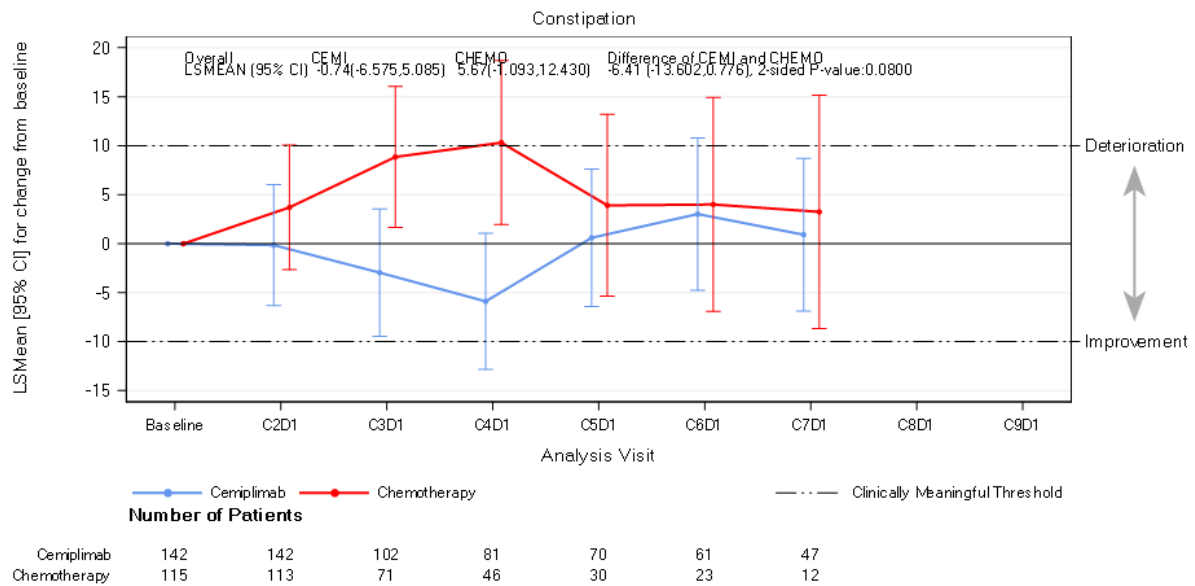


Abbildung 4-66: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEM: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

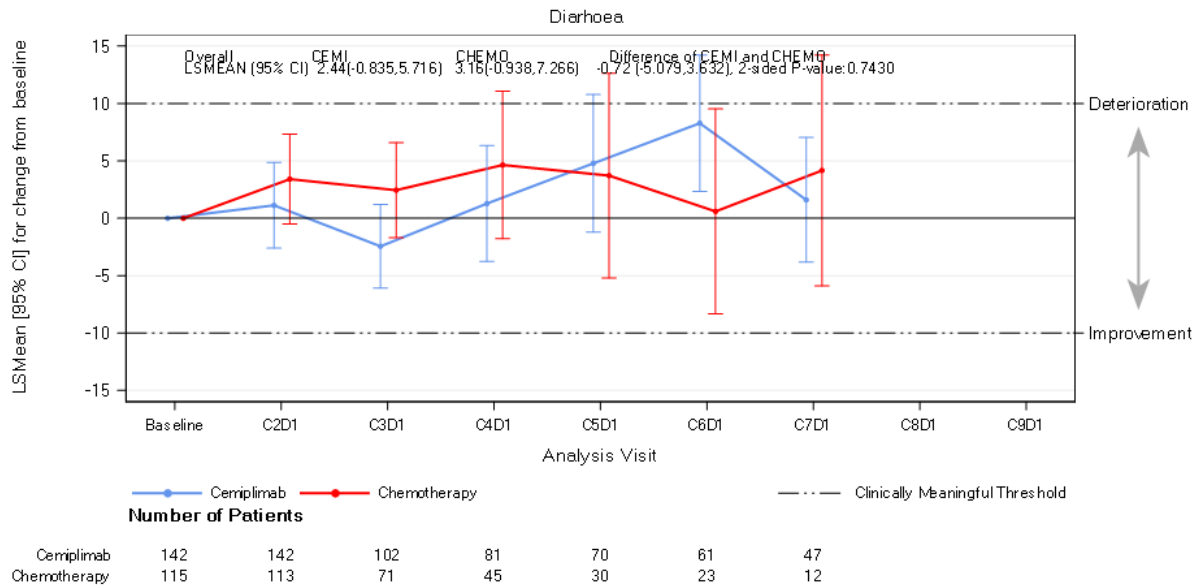


Abbildung 4-67: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (*cycle*); CEMI: Cemiplimab; CEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

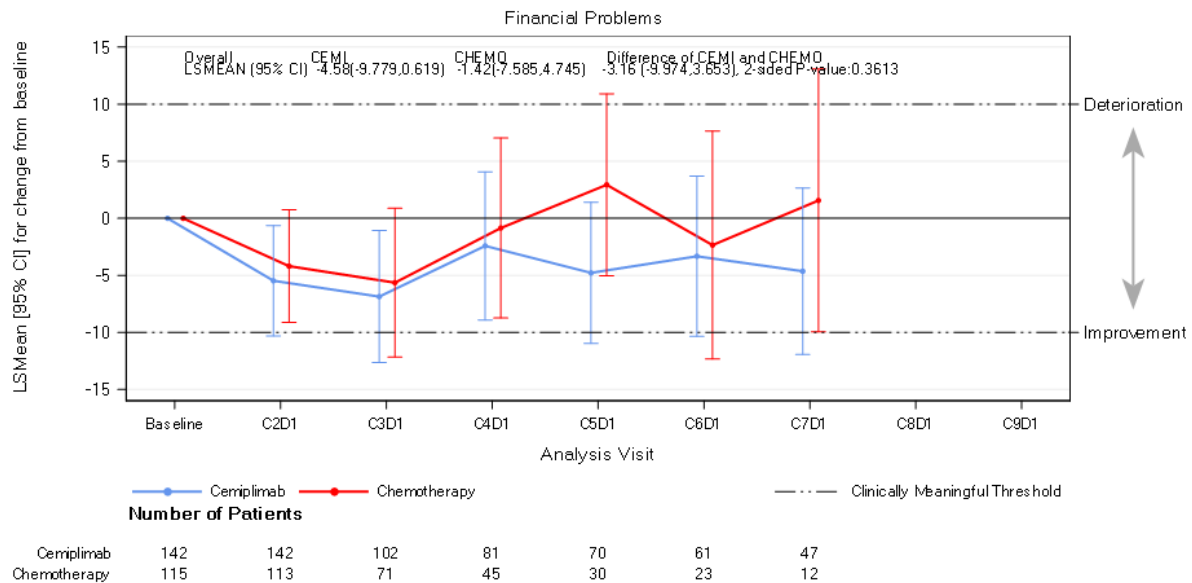


Abbildung 4-68: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Finanzielle Probleme“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1676	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Physische Funktion (Fragen 1 – 5)</li> <li>2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7)</li> <li>3. Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24)</li> <li>4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25)</li> <li>5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27)</li> </ol> <p>Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität.</p> <p>Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline, am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus sowie zweimal in der Nachbeobachtungsphase, und zwar 30 Tage (<math>\pm 10</math>) bzw. 120 Tage (<math>\pm 10</math>) nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die Fragebogenerhebung konnte im Studienverlauf anstatt am ersten Tag zu jeder nachfolgenden Visite innerhalb des betreffenden Zyklus erfolgen.</p> <p>Eine Veränderung um 10 Punkte gegenüber Baseline (alle Skalen) ist die wissenschaftlich anerkannte MID für den EORTC QLQ-C30 und stellt das Responder-Kriterium für die Time-to-Event-Ergebnisse dar.</p> <p>Für die Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression, stratifiziert nach Histologie-Status (Plattenepithel versus Nicht-Plattenepithel), geschätzt. Neben Anzahl der Patientinnen mit Ausprägung bzw. der zensierten Patientinnen wurde die mediane Dauer bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und folgendermaßen abgebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Verbesserung: Zeit bis zur frühesten Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte während der Behandlungsphase</li> <li>• Erste Verschlechterung: Zeit bis zur frühesten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte während der Behandlungsphase</li> <li>• Dauerhafte Verbesserung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Patientinnen zensiert, die eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten.</li> </ul>

- Dauerhafte Verschlechterung: Zeit von Baseline bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline, definiert als der Zeitpunkt, ab dem in allen darauffolgenden Erhebungen des Endpunktes das Responsekriterium ebenfalls überschritten wird. Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Verschlechterung um mindestens  $\geq 10$  Punkte keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. In einer Sensitivitätsanalyse wurden diejenigen Patientinnen zensiert, die eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten.

Für erste Verbesserung und erste Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte wurden fehlende Werte mittels NRI imputiert. Für anhaltende Verbesserung und anhaltende Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte wurden fehlende Werte mittels LOCF imputiert. Patientinnen, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung verfügbar waren, wurden zu Baseline zensiert.

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline wurden anhand eines MMRM analysiert und zusätzlich mittels Longitudinalplots grafisch dargestellt. Es wurden MW (StD), LS-MW (SE) und LS-MWD mit 95 %-KI und p-Wert sowie Hedges' g mit 95 %-KI bestimmt. Es wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Darüber hinaus wurden nur Zeitpunkte mit mindestens 10 Patientinnen mit Werten in jedem Behandlungsarm in die Analyse einbezogen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF imputiert.

Die im Dossier dargestellten Ergebnisse basieren auf den Daten des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, zum Datenschnitt 04 Januar 2021.

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert (*least squares-mean*); LOCF: Last observation carried forward; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz (*least square-mean value difference*); MID: Minimale bedeutsame Differenz (*minimally important difference*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); MW: Mittelwert; NRI: Non-Responder-Imputation; SE: Standardfehler (*standard error*); SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz nach Hedges' g; StD: Standardabweichung (*standard deviation*)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1676	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patientinnen die Beurteilung ihrer Lebensqualität mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung. Für die Analyse wurden diejenigen Patientinnen des FAS berücksichtigt, die vor Randomisierung keiner Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Time-to-Event-Analysen wurden Patientinnen, bei denen nicht sowohl eine Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren, zu Baseline zensiert. Für die Veränderungen gegenüber Baseline wurden ausschließlich Patientinnen berücksichtigt, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet werden (G-BA 2023)(Tabelle 4-40).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-41: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen) aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Zeitpunkt	Cemiplimab N=196		CTx N=183	
	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)
Baseline	196	192 (98,0)	183	173 (94,5) <sup>a</sup>
Zyklus 2	148	143 (96,6)	119	113 (95,0)
Zyklus 3	106	103 (97,2)	74	70 (94,6)
Zyklus 4	85	78 (91,8)	49	46 (93,9) <sup>b</sup>
Zyklus 5	71	70 (98,6)	32	29 (90,6)
Zyklus 6	62	60 (96,8)	23	23 (100,0)



Zeitpunkt	Cemiplimab N=196		CTx N=183	
	n1	n2 (%)	n1	n2 (%)
Zyklus 7	47	46 (97,9)	13	12 (92,3)
Datenschnitt 04. Januar 2021 a: n2=172 (94,0 %) für Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. b: n2=45 (91,8 %) für Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion. CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit erwarteter Erhebung; n2: Anzahl der Patientinnen mit auswertbarer Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)				

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 lagen die Rücklaufquoten in beiden Studienarmen sowohl zu Baseline als auch zu allen Zyklen, in denen sich mindestens 10 Patientinnen zum entsprechenden Zeitpunkt in beiden Studienarmen befanden und für die mindestens ein Punktwert aus den verfügbaren Antwortdaten der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 berechnet werden konnte, bei über 90 % (Tabelle 4-41).

Die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus Studie R2810-ONC-1676 sind in den nachfolgenden Tabellen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung und zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43) sowie für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung und zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline (Tabelle 4-44, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47) mit den zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Im Anschluss daran werden die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse (Tabelle 4-48) mit den zugehörigen Longitudinalplots abgebildet.

#### 4.3.1.3.1.4.1 Erste Verbesserung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	53 (27,0)	143 (73,0)	5,6 [4,3; NE]	183	21 (11,5)	162 (88,5)	NE [7,0; NE]	2,46 [1,46; 4,12]	<b>0,0007</b>

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	71 (36,2)	125 (63,8)	3,0 [1,9; 4,7]	183	31 (16,9)	152 (83,1)	NE [4,2; NE]	1,82 [1,18; 2,81]	<b>0,0066</b>
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	71 (36,2)	125 (63,8)	3,0 [2,1; 4,2]	183	35 (19,1)	148 (80,9)	5,1 [3,1; NE]	1,61 [1,06; 2,44]	<b>0,0254</b>
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	54 (27,6)	142 (72,4)	2,8 [1,9; 4,2]	183	37 (20,2)	146 (79,8)	3,0 [1,8; 4,4]	1,04 [0,67; 1,62]	0,8590
<b>Soziale Funktion</b>									
196	69 (35,2)	127 (64,8)	1,8 [1,6; 2,8]	183	40 (21,9)	143 (78,1)	4,2 [2,8; 7,3]	1,78 [1,18; 2,68]	<b>0,0058</b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	77 (39,3)	119 (60,7)	4,9 [3,0; 7,4]	183	36 (19,7)	147 (80,3)	9,6 [7,1; NE]	1,78 [1,19; 2,65]	<b>0,0051</b>
Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.									
Datenschnitt 04. Januar 2021									
a: Kaplan-Meier-Schätzer.									
b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.									
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> )									
Quelle: (Regeneron 2023b)									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline im Cemiplimab-Arm für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erreicht. Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte lag zwischen 1,8 Monaten für „Soziale Funktion“ und 5,6 Monaten für „Physische Funktion“. Im CTx-Arm wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Physische Funktion“ und „Rollenfunktion“ nicht, für die übrigen Funktionsskalen sowie für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ zum Teil deutlich später erreicht als im Cemiplimab-Arm. Die kürzeste Zeitspanne betrug 3,0 Monate für „Kognitive Funktion“, die längste 9,6 Monate für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“. Die Unterschiede

zwischen den Studienarmen fielen, mit Ausnahme von „Kognitive Funktion“, statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-42).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-69, Abbildung 4-70, Abbildung 4-71, Abbildung 4-72, Abbildung 4-73 und Abbildung 4-74 dargestellt.

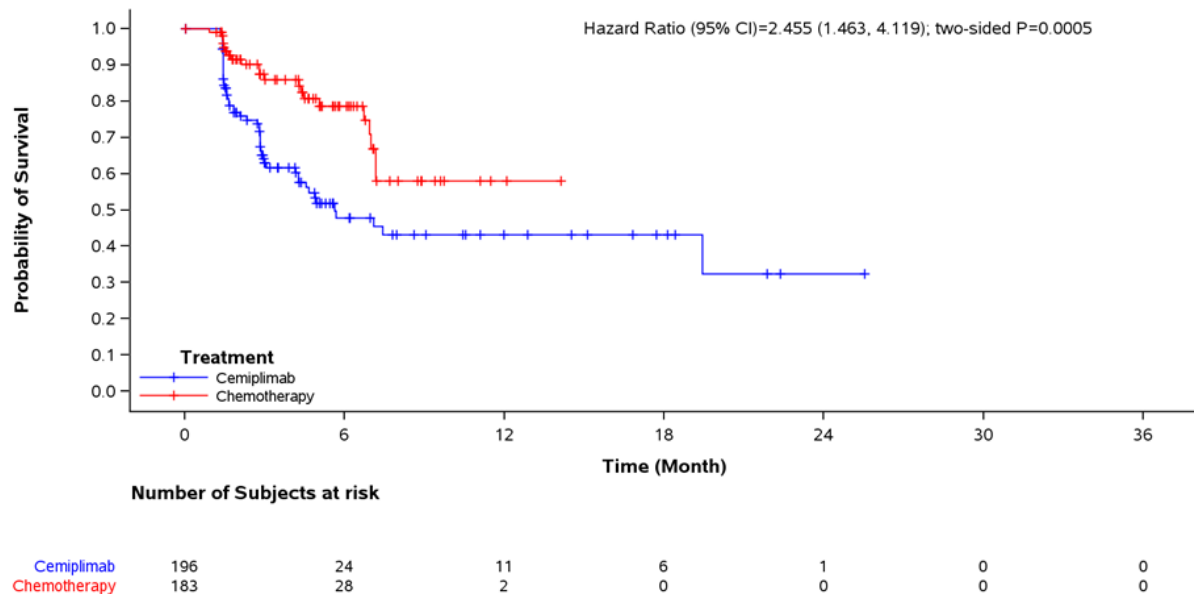


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

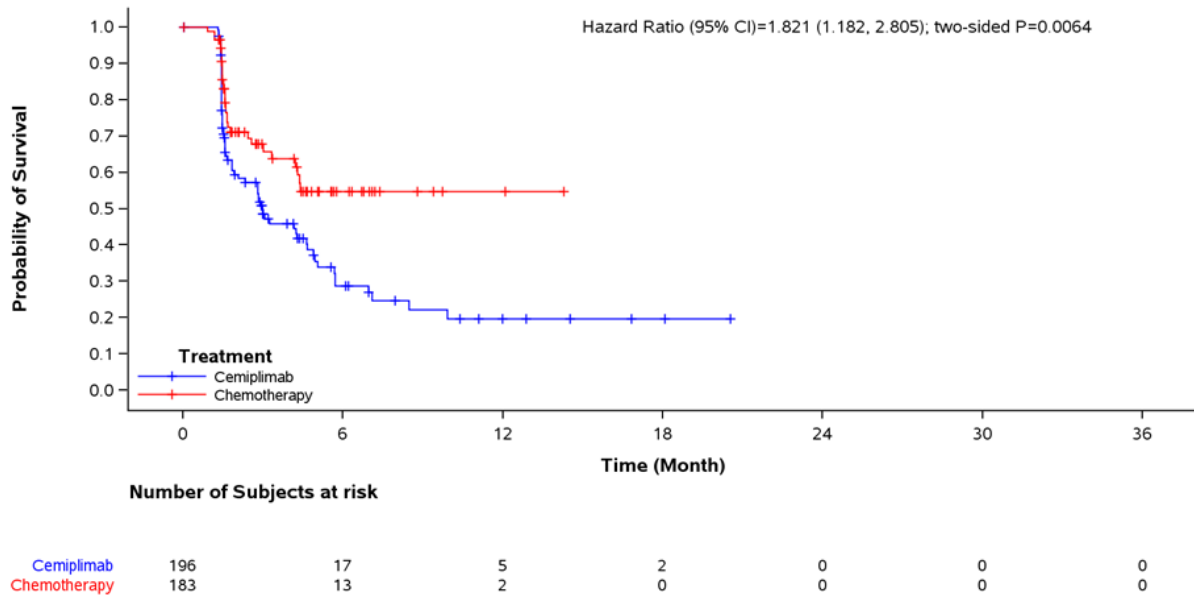


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

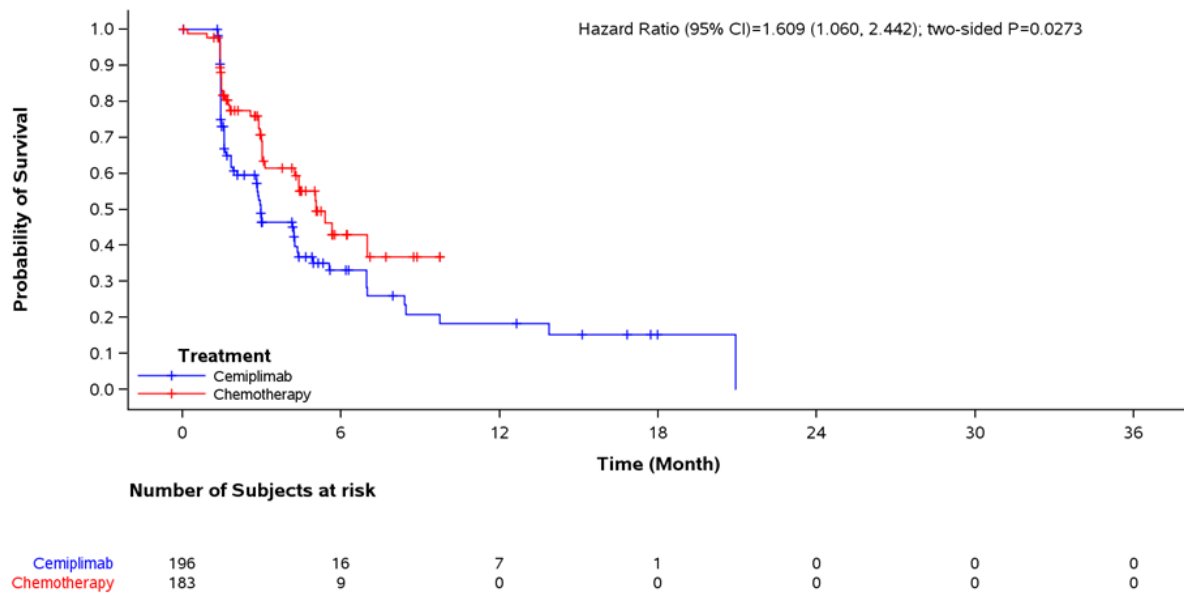


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

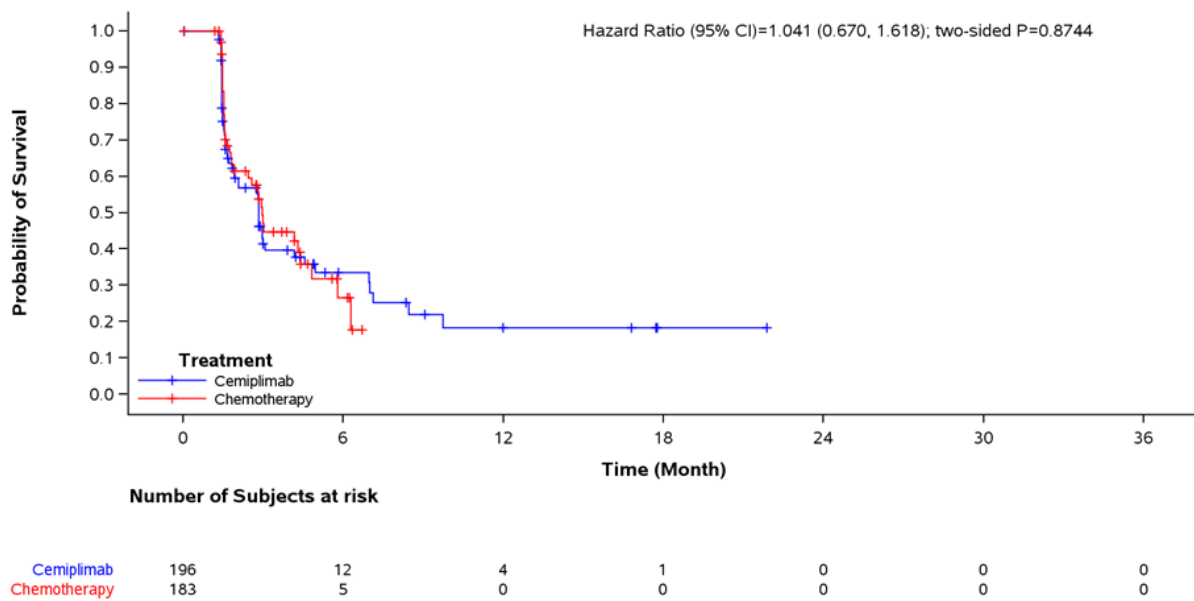


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

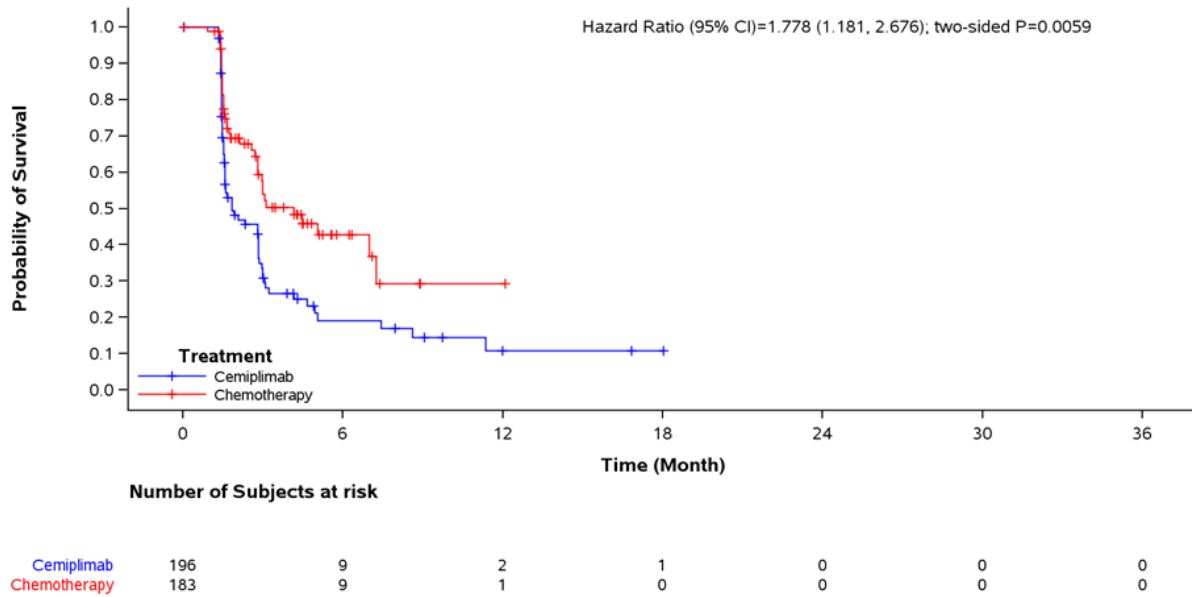


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

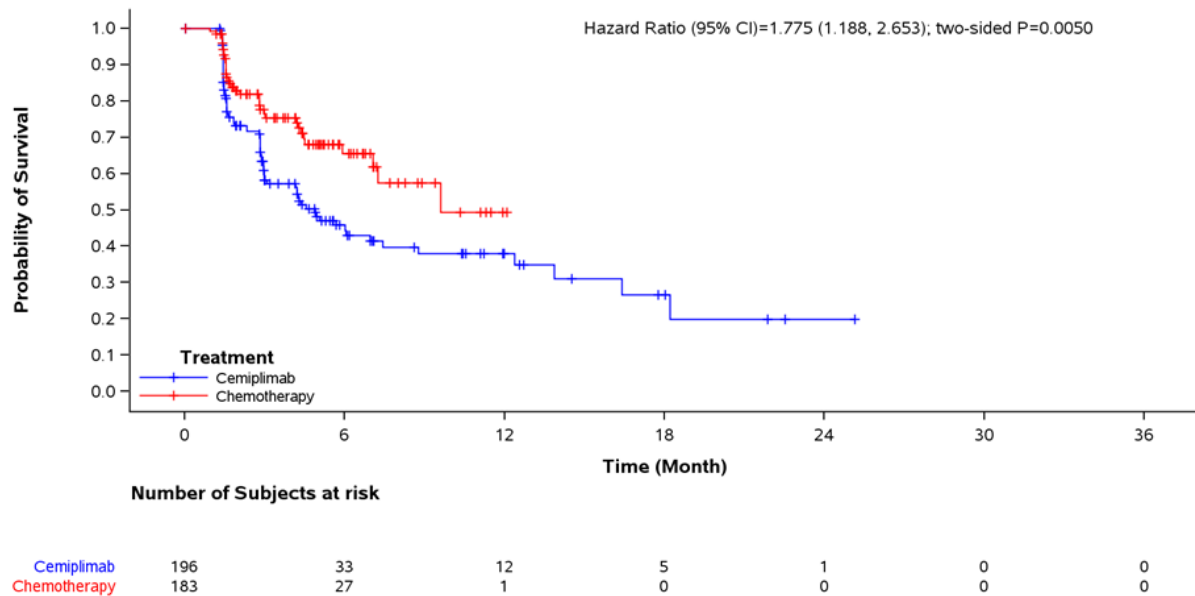


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.4.2 Erste Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	89 (45,4)	107 (54,6)	6,2 [5,3; 10,5]	183	83 (45,4)	100 (54,6)	4,1 [2,9; 4,8]	0,62 [0,45; 0,85]	<b>0,0034</b>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	91 (46,4)	105 (53,6)	4,3 [2,8; 8,3]	183	89 (48,6)	94 (51,4)	2,8 [1,8; 3,5]	0,62 [0,46; 0,85]	<b>0,0026</b>



Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	68 (34,7)	129 (65,8)	7,3 [5,6; 15,3]	183	64 (35,0)	119 (65,0)	5,3 [3,5; 7,1]	0,72 [0,50; 1,02]	0,0650
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	90 (45,9)	106 (54,1)	5,6 [3,1; 7,2]	183	72 (39,3)	111 (60,7)	3,2 [2,9; 5,2]	0,85 [0,62; 1,16]	0,2992
<b>Soziale Funktion</b>									
196	76 (38,8)	120 (61,2)	5,8 [4,4; 11,3]	183	78 (42,6)	105 (57,4)	4,2 [2,9; 5,7]	0,65 [0,47; 0,91]	<b>0,0106</b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	87 (44,4)	109 (55,6)	5,8 [4,4; 7,1]	183	84 (45,9)	99 (54,1)	3,5 [2,8; 4,4]	0,75 [0,55; 1,03]	0,0774
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. Datenschnitt 04. Januar 2021 a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS. CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)									

In der Analyse des Datenschnitts am 04. Januar 2021 zeigte sich, dass die geschätzte mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline durch die Behandlung mit Cemiplimab für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 verzögert auftrat. Für „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“ und „Soziale Funktion“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-43).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-75, Abbildung 4-76, Abbildung 4-77, Abbildung 4-78, Abbildung 4-79 und Abbildung 4-80 dargestellt.

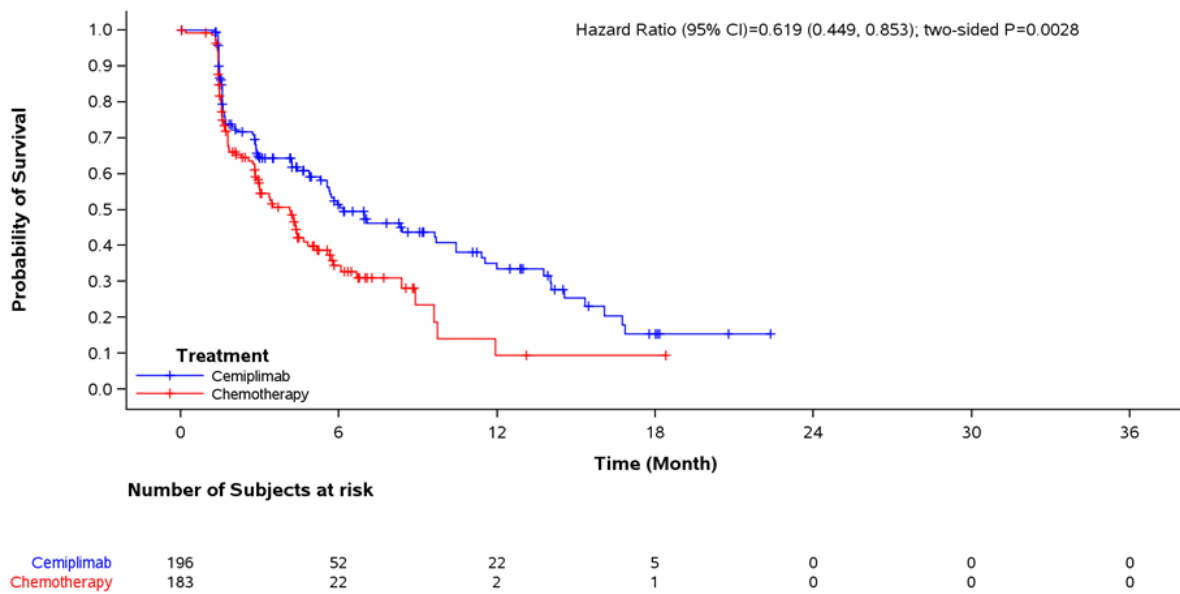


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

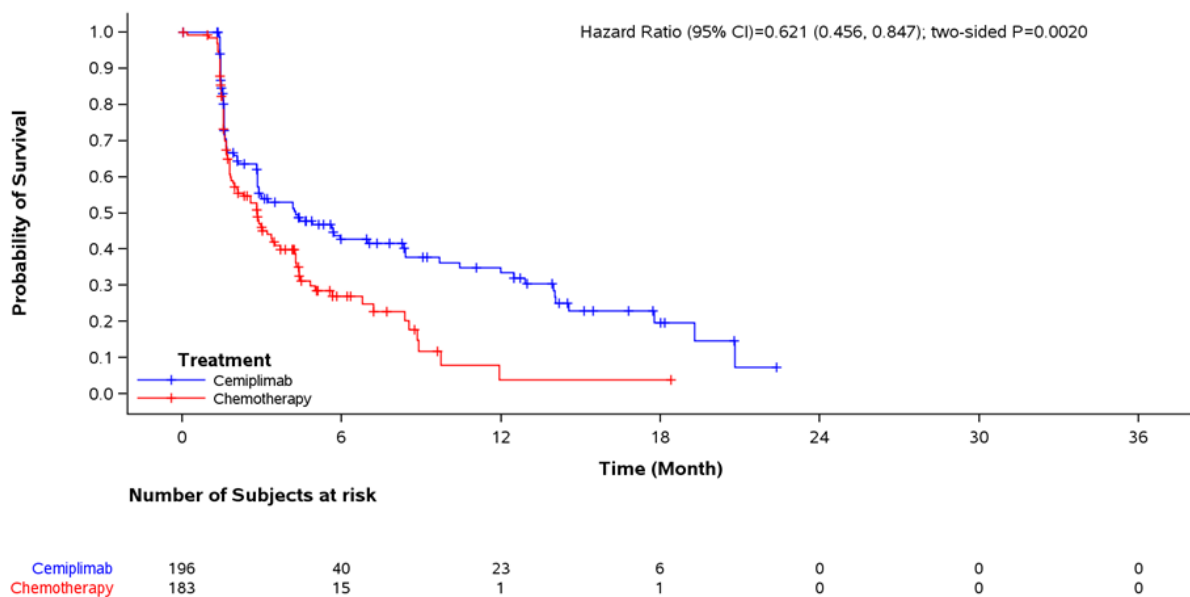


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

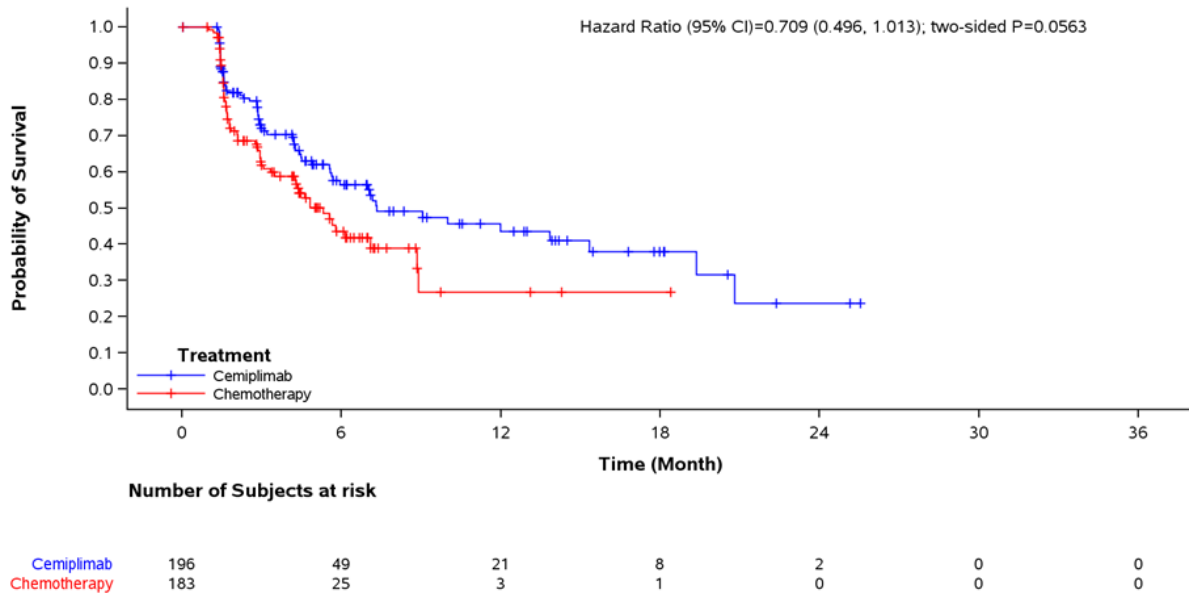


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

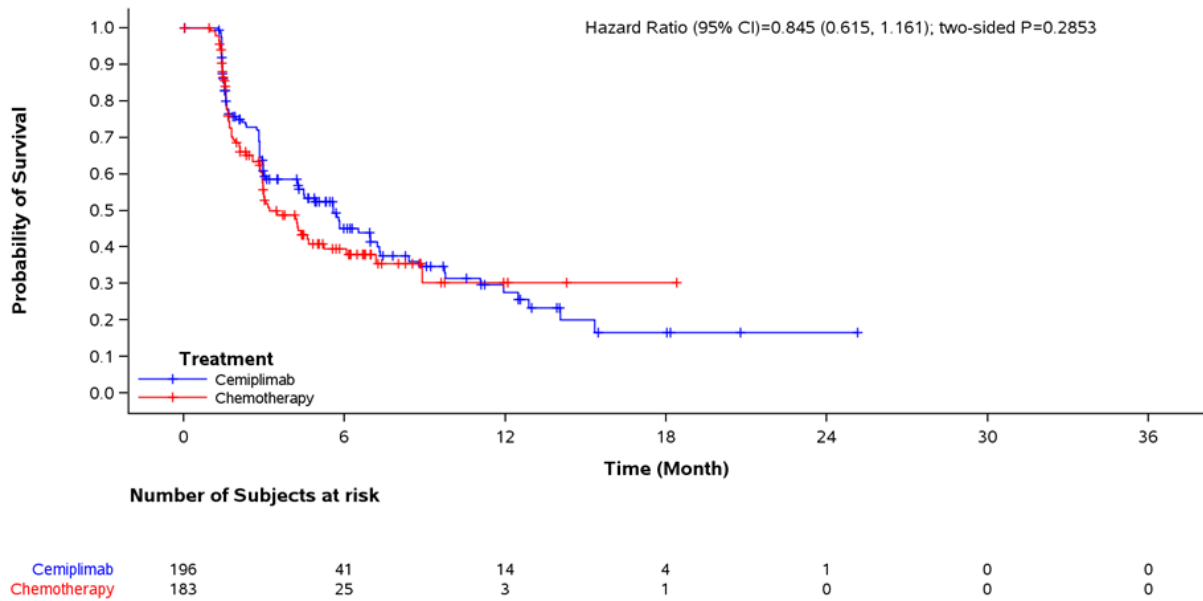


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

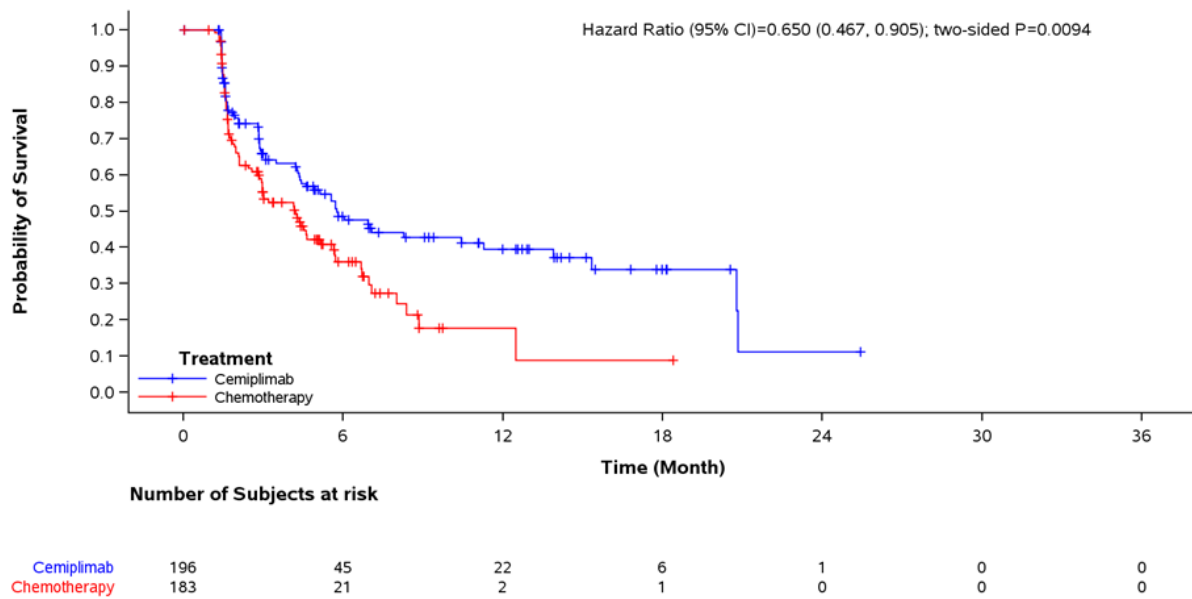


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

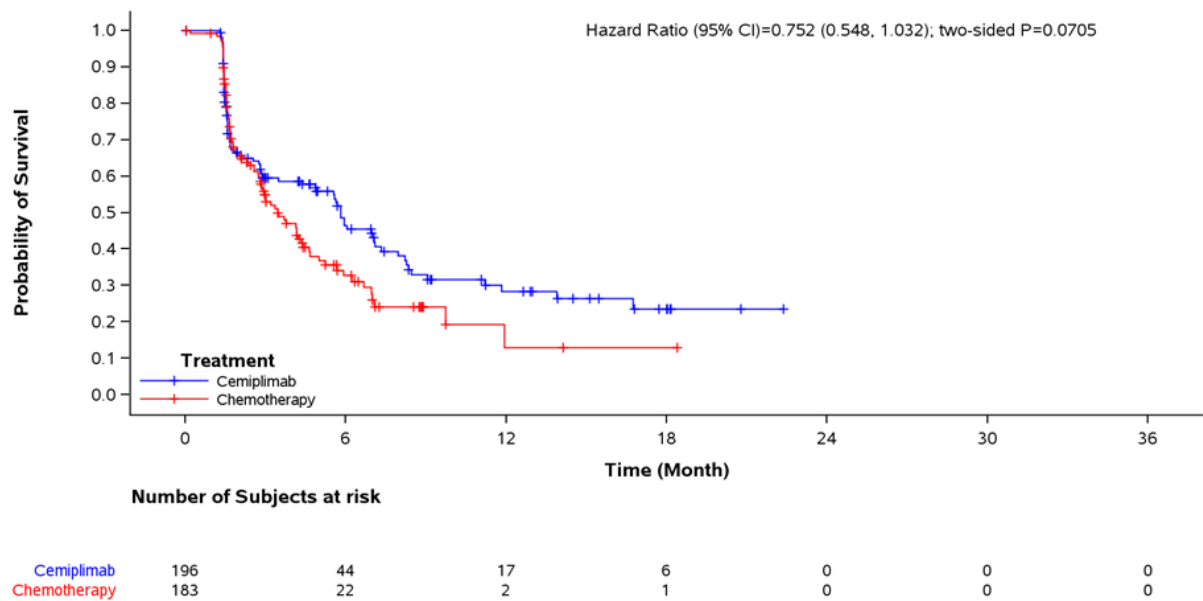


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.4.3 Dauerhafte Verbesserung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	31 (15,8)	165 (84,2)	NE [15,2; NE]	183	10 (5,5)	173 (94,5)	NE [NE; NE]	2,33 [1,13; 4,80]	<b>0,0215</b>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	42 (21,4)	154 (78,6)	12,5 [7,0; NE]	183	15 (8,2)	168 (91,8)	NE [NE; NE]	1,90 [1,04; 3,49]	<b>0,0373</b>

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	30 (15,3)	166 (84,7)	NE [9,7; NE]	183	17 (9,3)	166 (90,7)	NE [8,7; NE]	1,11 [0,60; 2,04]	0,7344
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	28 (14,3)	168 (85,7)	18,0 [9,7; NE]	183	19 (10,4)	164 (89,6)	NE [5,7; NE]	0,89 [0,48; 1,63]	0,6976
<b>Soziale Funktion</b>									
196	42 (21,4)	154 (78,6)	8,4 [3,1; NE]	183	24 (13,1)	159 (86,9)	NE [7,1; NE]	1,51 [0,91; 2,51]	0,1122
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	36 (18,4)	160 (81,6)	NE [NE; NE]	183	17 (9,3)	166 (90,7)	NE [NE; NE]	1,57 [0,87; 2,82]	0,1318
Ein HR > 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. Datenschnitt 04. Januar 2021 a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS. CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)									

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ mit 12,5 Monaten, „Kognitive Funktion“ mit 18,0 Monaten und „Soziale Funktion“ mit 8,4 Monaten im Cemiplimab-Arm erreicht, während im CTx-Arm für die Funktionsskalen und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ keine dauerhafte Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte verzeichnet werden konnte. Für „Physische Funktion“ und „Rollenfunktion“ fielen die Unterschiede zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-44).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind Abbildung 4-81, Abbildung 4-82, Abbildung 4-83, Abbildung 4-84, Abbildung 4-85 und Abbildung 4-86 dargestellt.



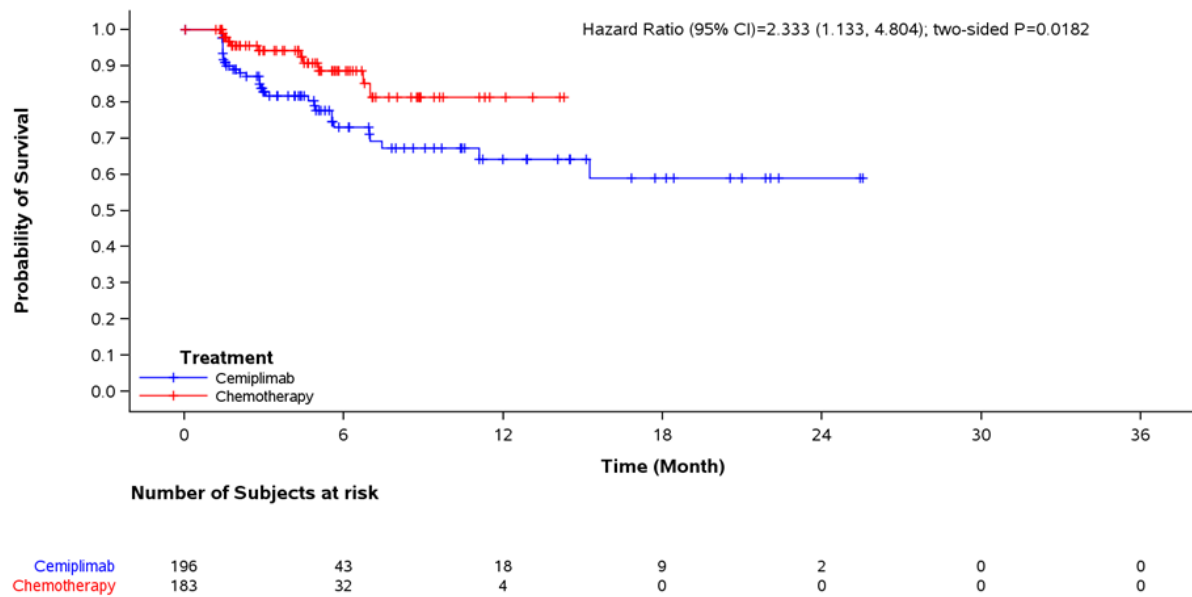


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

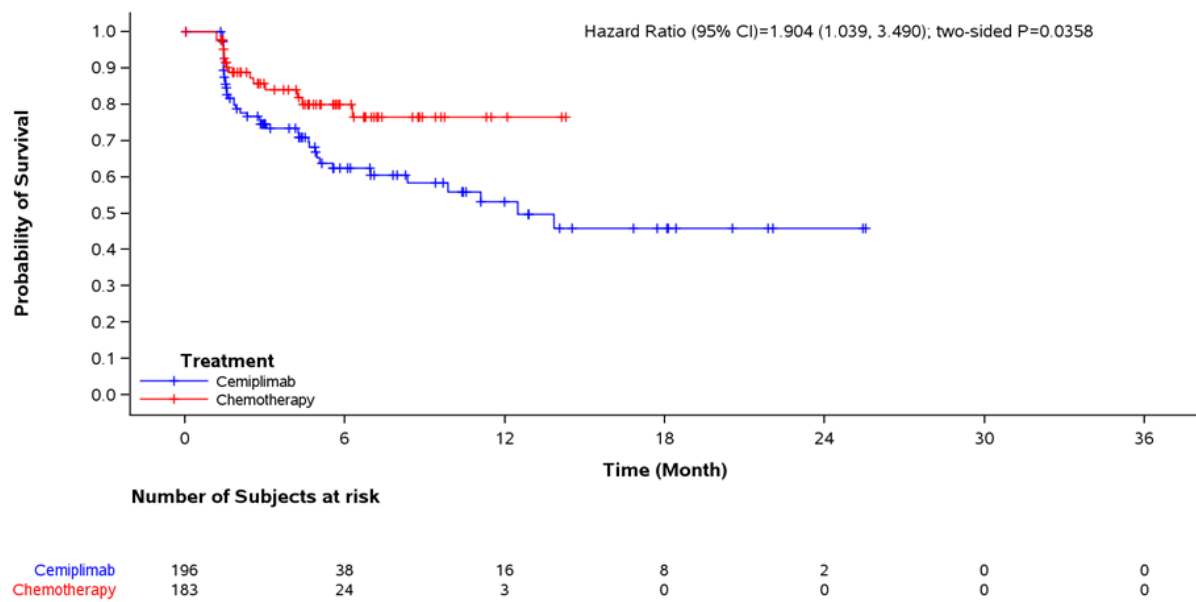


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

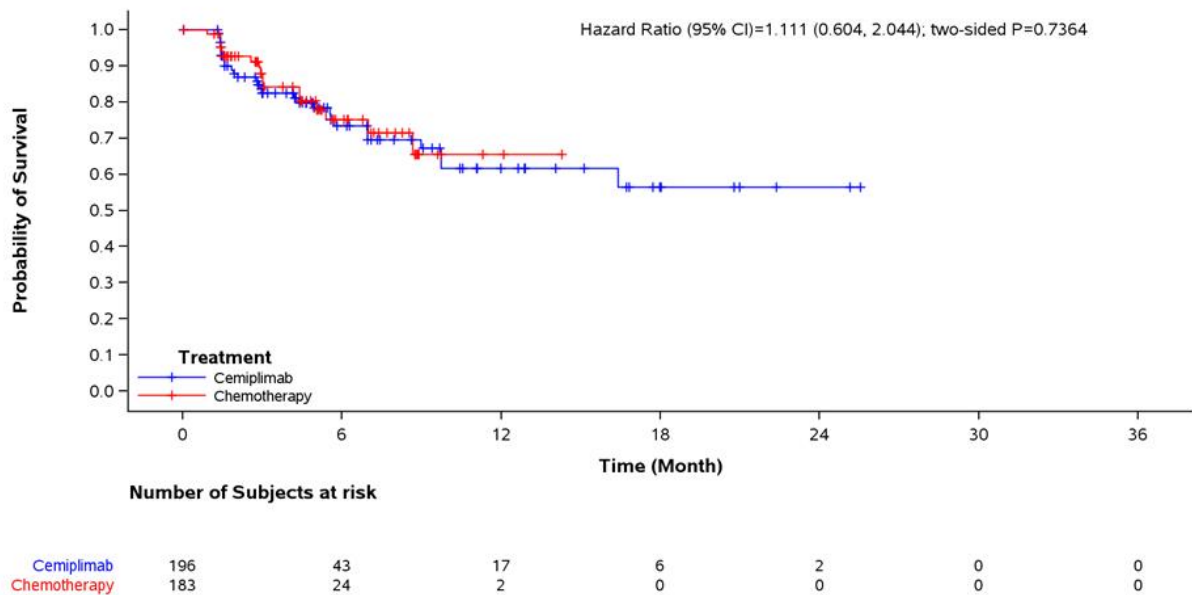


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

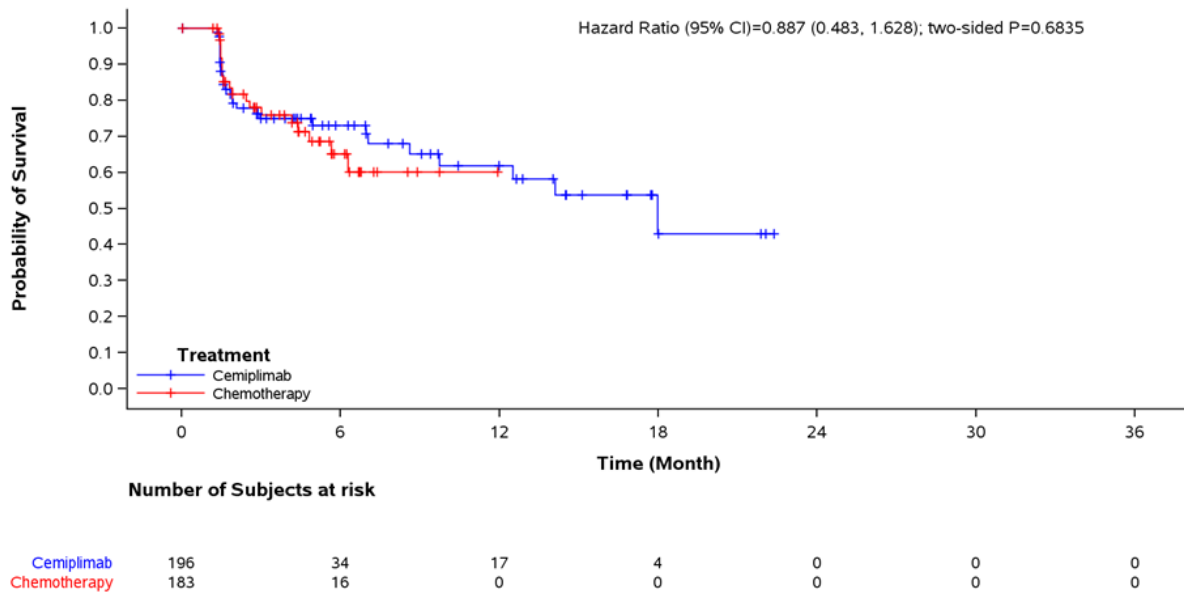


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

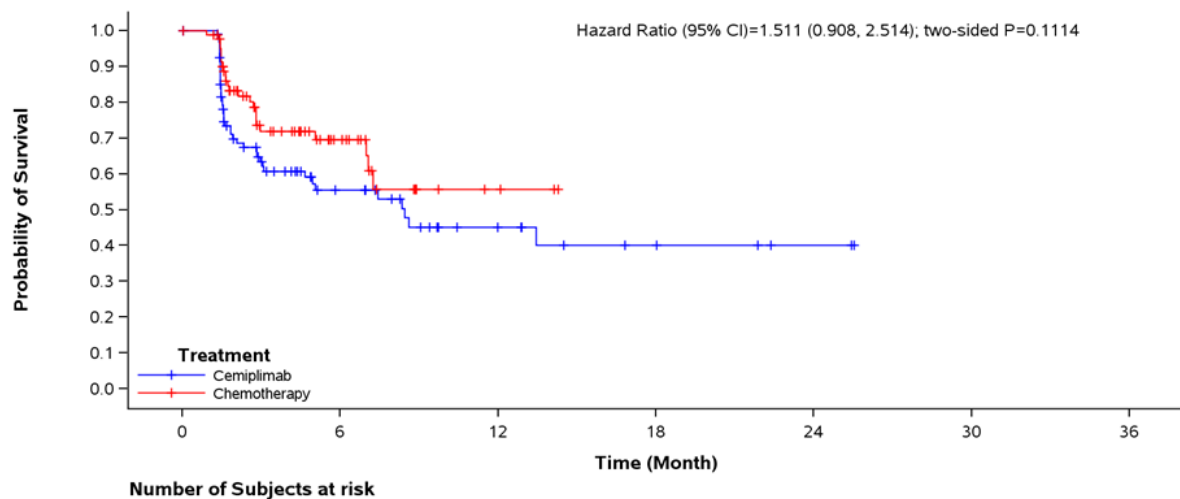


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 20

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

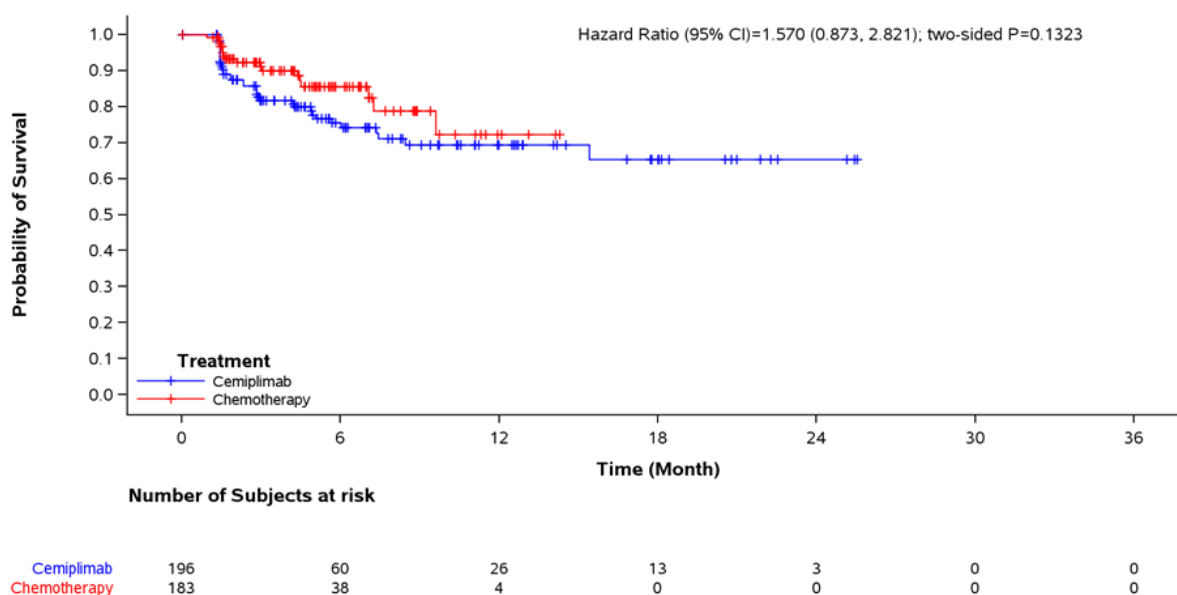


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.4.4 Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patientinnen, die eine Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert wurden.

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	20 (10,2)	176 (89,8)	NE [15,2; NE]	183	2 (1,1)	181 (98,9)	NE [NE; NE]	7,17 [1,66; 31,03]	<b>0,0084</b>

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	25 (12,8)	171 (87,2)	NE [12,5; NE]	183	9 (4,9)	174 (95,1)	NE [NE; NE]	1,90 [0,87; 4,15]	0,1076
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	19 (9,7)	177 (90,3)	NE [16,4; NE]	183	8 (4,4)	175 (95,6)	NE [NE; NE]	1,36 [0,59; 3,18]	0,4721
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	21 (10,7)	175 (89,3)	18,0 [12,5; NE]	183	10 (5,5)	173 (94,5)	NE [NE; NE]	1,12 [0,51; 2,45]	0,7838
<b>Soziale Funktion</b>									
196	25 (12,8)	171 (87,2)	NE [13,4; NE]	183	15 (8,2)	168 (91,8)	NE [NE; NE]	1,52 [0,79; 2,93]	0,2083
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	19 (9,7)	177 (90,3)	NE [NE; NE]	183	5 (2,7)	178 (97,3)	NE [NE; NE]	2,84 [1,04; 7,79]	<b>0,0420</b>
<p>Patientinnen, die eine Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, wurden im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert.</p> <p>Ein HR &gt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>Datenschnitt 04. Januar 2021</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

Tabelle 4-45 zeigt die Ergebnisse der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Sensitivitätsanalyse, bei der diejenigen Patientinnen zensiert wurden, die den Schwellenwert erst zur letzten dokumentierten Visite verzeichneten. Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurde der Median lediglich für „Kognitive Funktion“ mit 18,0 Monaten im Cemiplimab-Arm erreicht. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen dennoch für „Physische Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-45).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-87, Abbildung 4-88, Abbildung 4-89, Abbildung 4-90, Abbildung 4-91 und Abbildung 4-92 dargestellt.

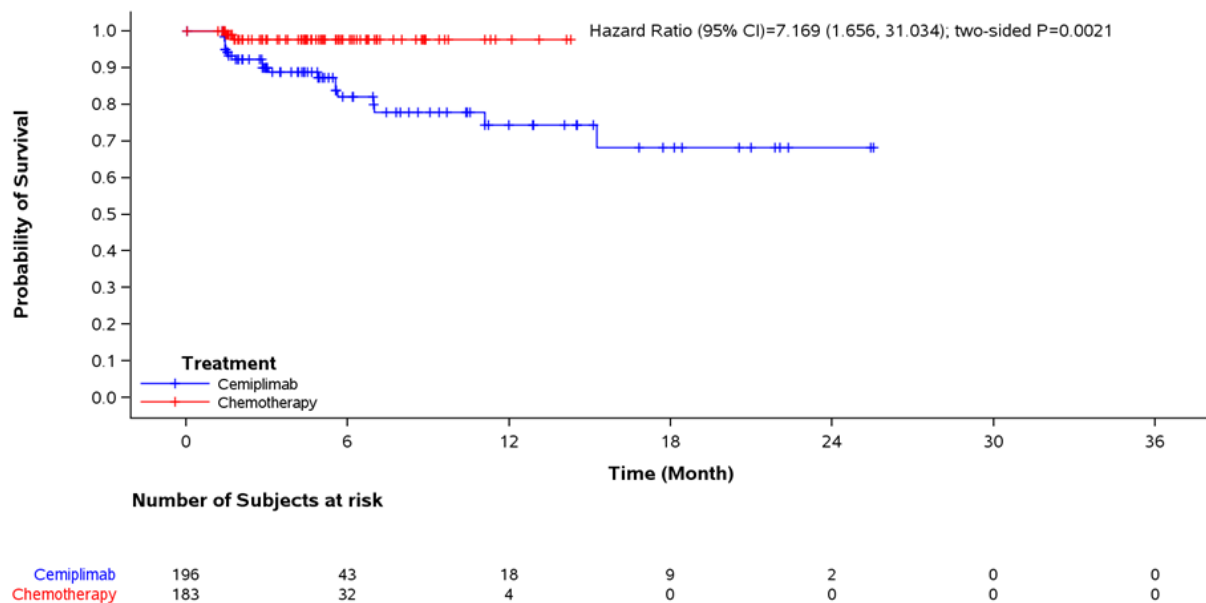


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



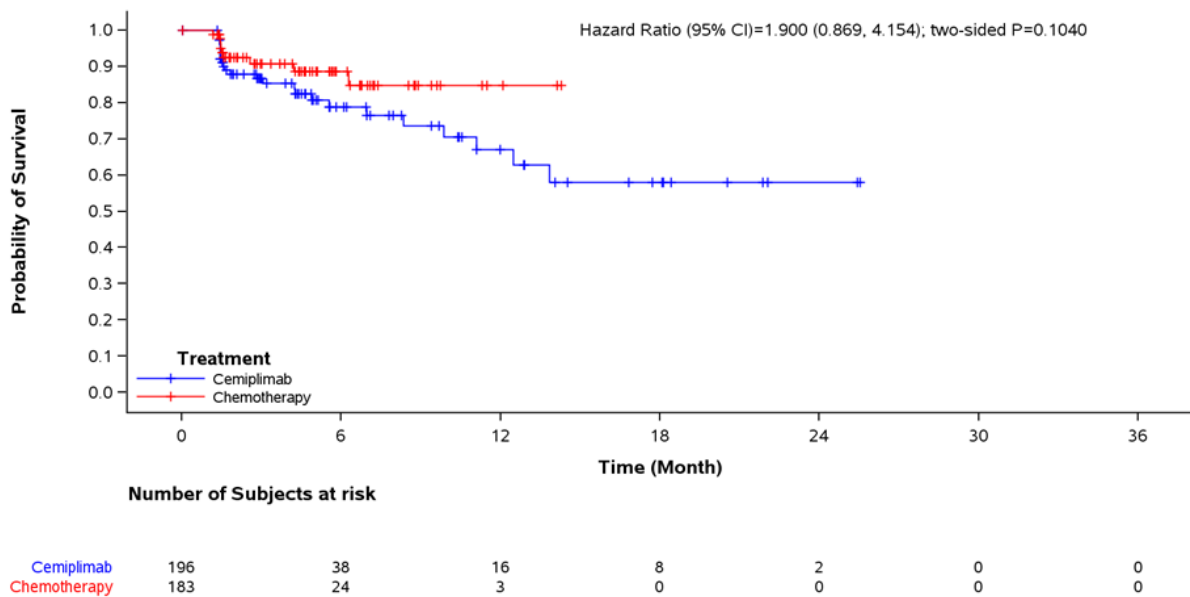


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) –

Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

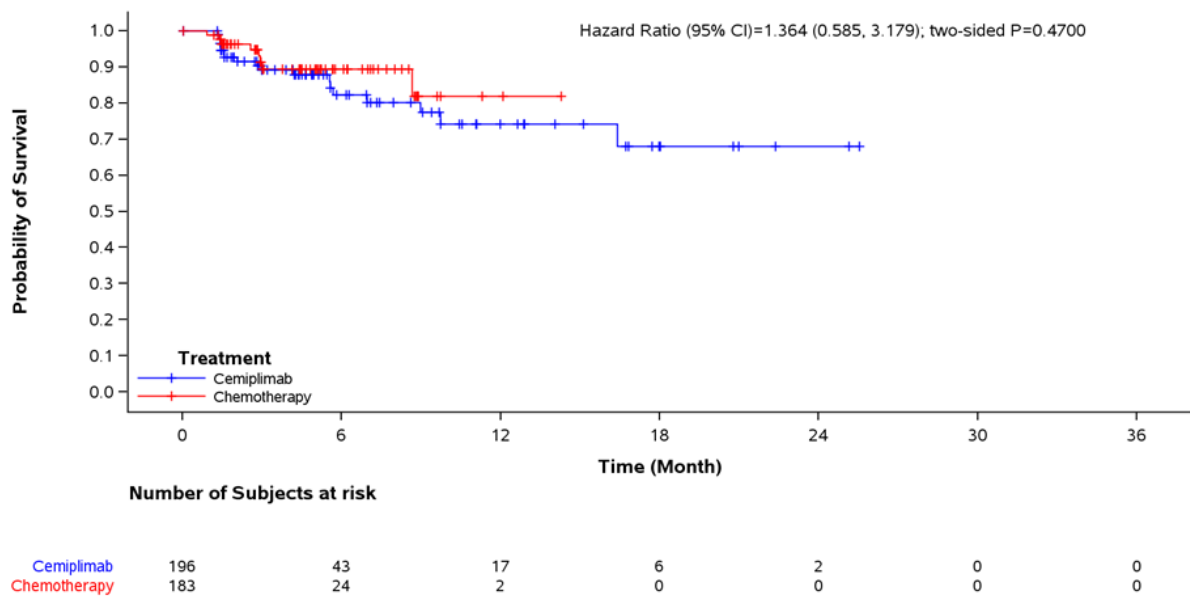


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

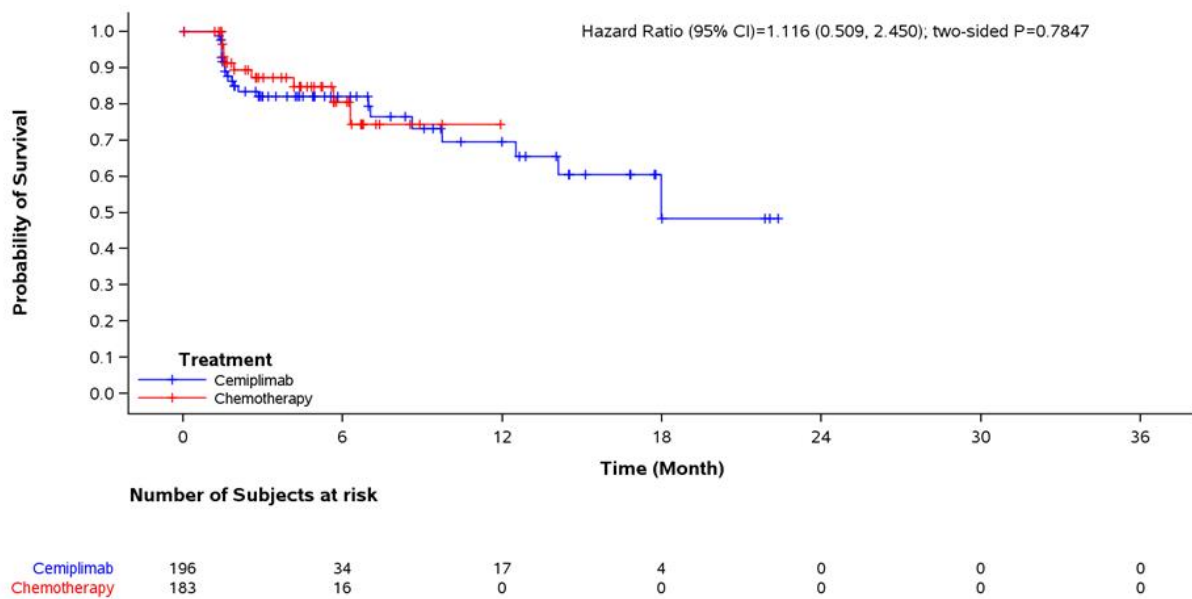


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

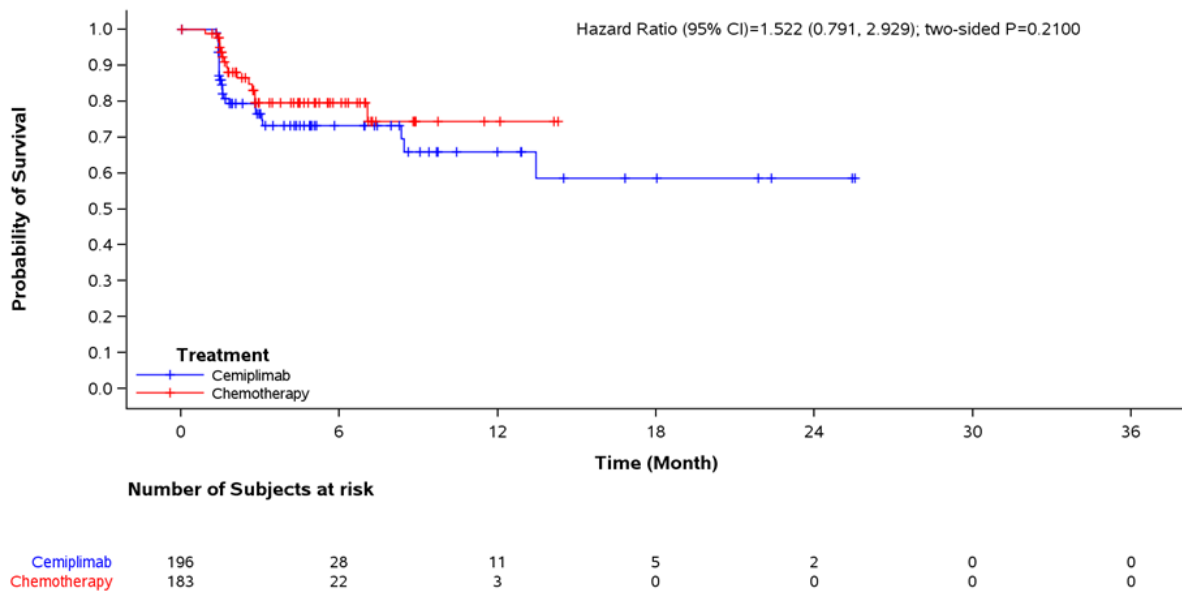


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

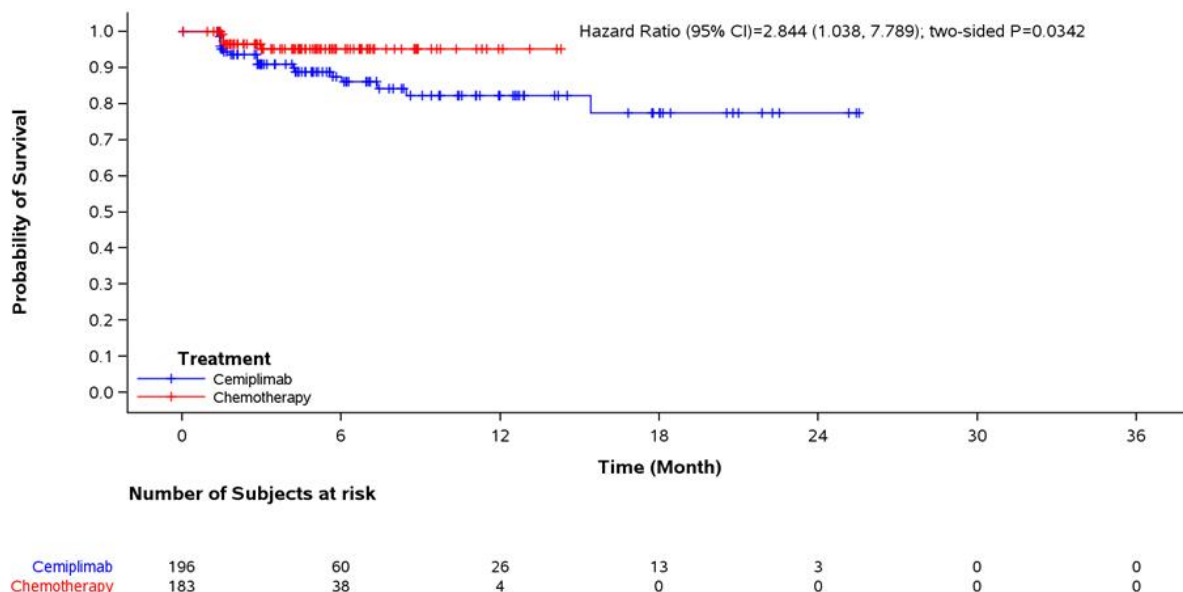


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden

Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.4.5 Dauerhafte Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	56 (28,6)	140 (71,4)	15,3 [10,5; NE]	183	64 (35,0)	119 (65,0)	6,7 [4,6; 9,7]	0,49 [0,34; 0,72]	<b>0,0003</b>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	54 (27,6)	142 (72,4)	14,3 [12,0; NE]	183	59 (32,2)	124 (67,8)	8,5 [4,3; 11,9]	0,54 [0,36; 0,79]	<b>0,0015</b>

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	36 (18,4)	160 (81,6)	20,8 [16,9; NE]	183	37 (20,2)	146 (79,8)	NE [8,8; NE]	0,58 [0,35; 0,95]	<b>0,0296</b>
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	47 (24,0)	149 (76,0)	17,1 [13,8; NE]	183	51 (27,9)	132 (72,1)	8,9 [5,7; NE]	0,55 [0,36; 0,84]	<b>0,0058</b>
<b>Soziale Funktion</b>									
196	47 (24,0)	149 (76,0)	20,2 [13,9; 20,8]	183	53 (29,0)	130 (71,0)	8,0 [5,7; NE]	0,51 [0,33; 0,78]	<b>0,0017</b>
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	55 (28,1)	141 (71,9)	11,2 [8,5; NE]	183	63 (34,4)	120 (65,6)	6,7 [4,4; 9,7]	0,52 [0,36; 0,76]	<b>0,0006</b>
<p>Ein HR &lt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer.            b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.            CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

In der Analyse des Datenschnitts am 04. Januar 2021 zeigte sich, dass die geschätzte mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline durch die Behandlung mit Cemiplimab für alle Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, ausgenommen „Emotionale Funktion“ verzögert auftrat. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen dementsprechend für alle Funktionsskalen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-46).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-93, Abbildung 4-94, Abbildung 4-95, Abbildung 4-96, Abbildung 4-97 und Abbildung 4-98 dargestellt.

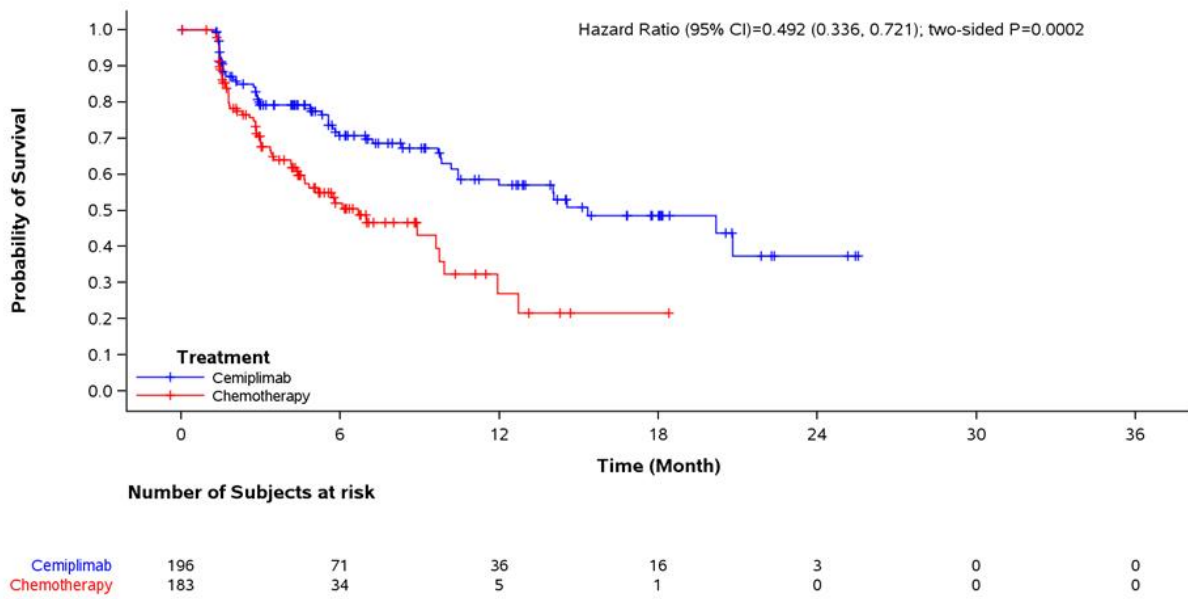
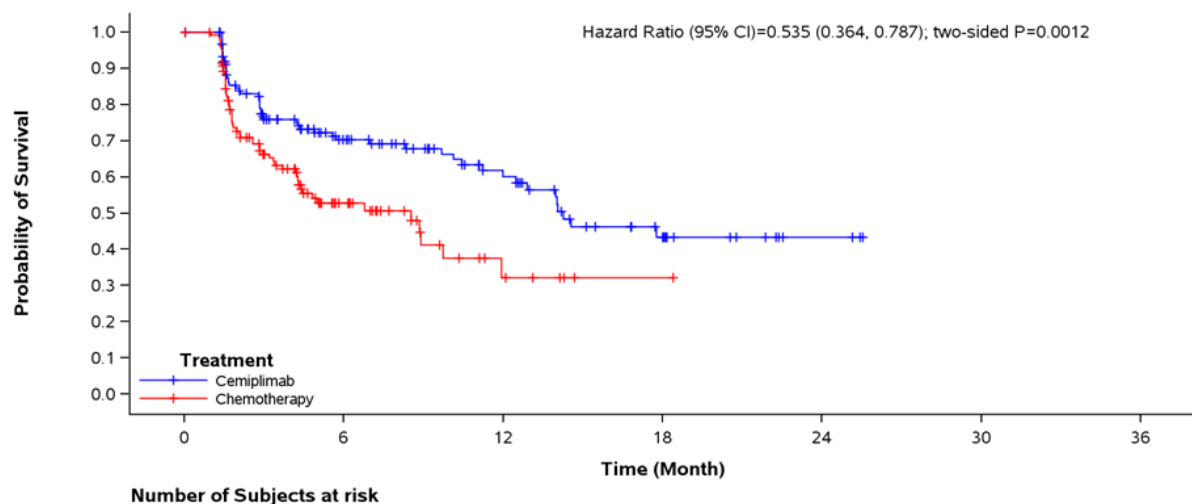


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



	0	6	12	18	24	30	36
Cemiplimab	196	66	36	15	3	0	0
Chemotherapy	183	30	6	1	0	0	0

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



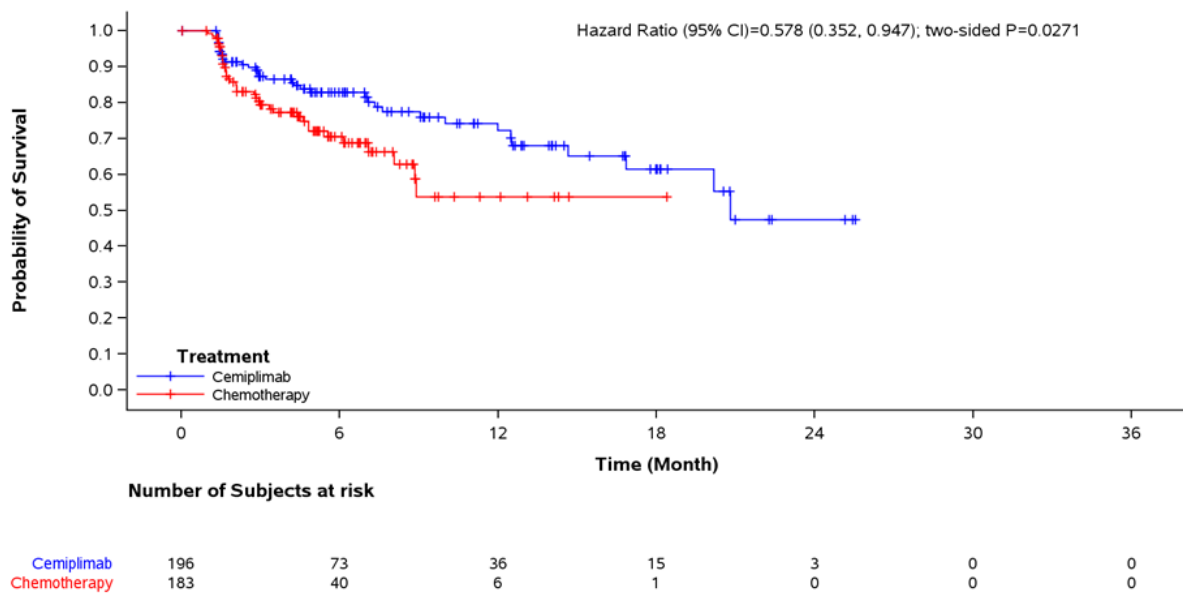


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

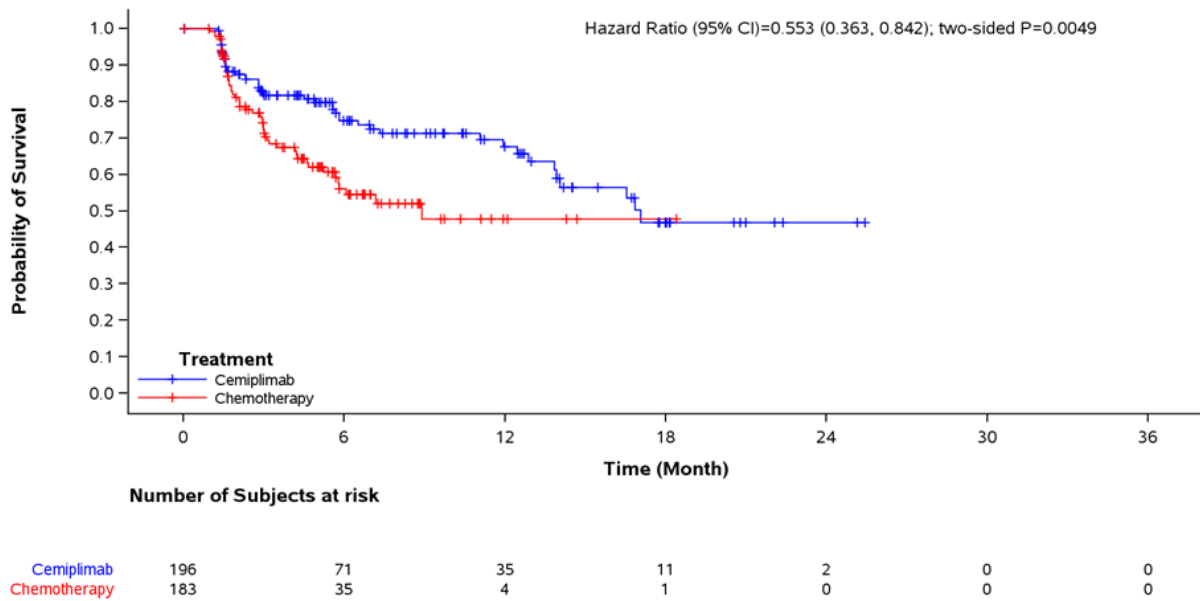


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

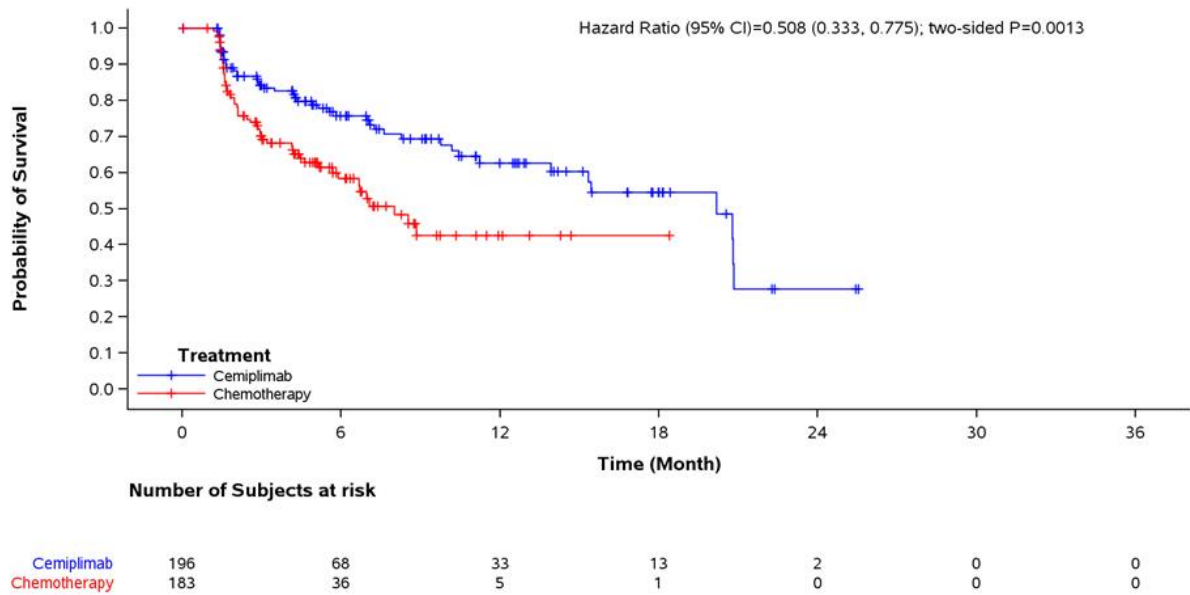


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

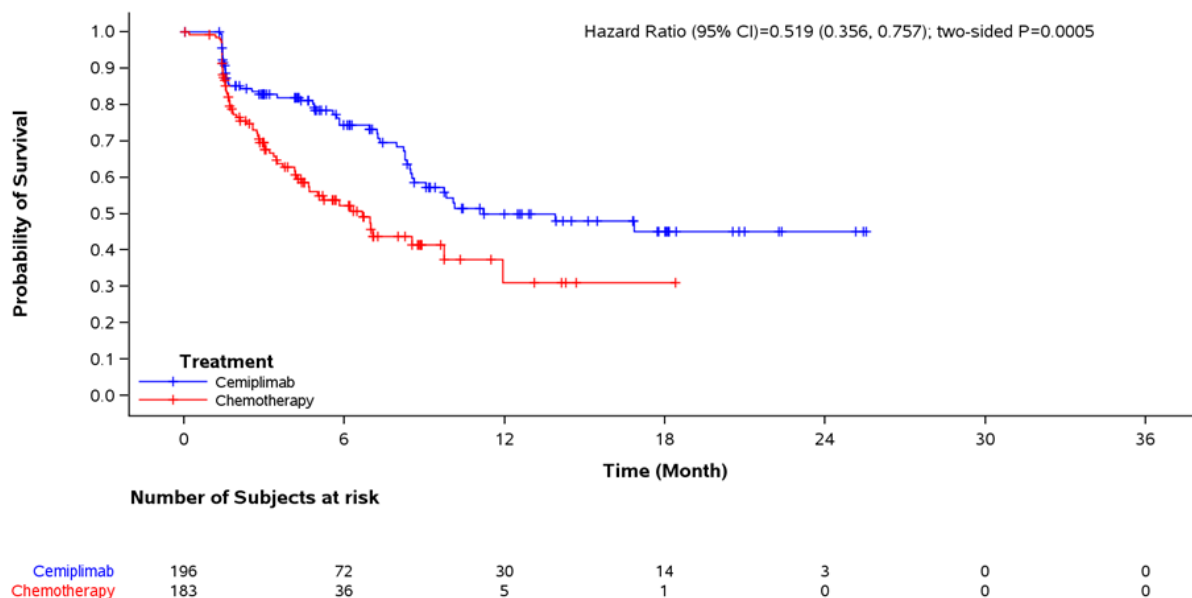


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.1.4.6 Sensitivitätsanalyse der dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte

Zur Überprüfung der Ergebnisse der Hauptanalyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der Patientinnen, die eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert wurden.

Tabelle 4-47: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Physische Funktion</b>									
196	25 (12,8)	171 (87,2)	NE [20,2; NE]	183	31 (16,9)	152 (83,1)	NE [9,9; NE]	0,45 [0,26; 0,80]	<b>0,0061</b>

Cemiplimab				CTx				Cemiplimab vs. CTx	
N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	N	n1 (%)	n2 (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Rollenfunktion</b>									
196	29 (14,8)	167 (85,2)	NE [NE; NE]	183	37 (20,2)	146 (79,8)	NE [NE; NE]	0,52 [0,31; 0,85]	<b>0,0092</b>
<b>Emotionale Funktion</b>									
196	20 (10,2)	176 (89,8)	NE [20,2; NE]	183	20 (10,9)	163 (89,1)	NE [NE; NE]	0,50 [0,25; 0,99]	<b>0,0453</b>
<b>Kognitive Funktion</b>									
196	17 (8,7)	179 (91,3)	NE [17,1; NE]	183	27 (14,8)	156 (85,2)	NE [NE; NE]	0,33 [0,17; 0,67]	<b>0,0018</b>
<b>Soziale Funktion</b>									
196	31 (15,8)	165 (84,2)	20,8 [20,2; NE]	183	30 (16,4)	153 (83,6)	NE [NE; NE]	0,60 [0,35; 1,04]	0,0694
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>									
196	34 (17,3)	162 (82,7)	NE [13,9; NE]	183	32 (17,5)	151 (82,5)	NE [NE; NE]	0,63 [0,38; 1,05]	0,0765
<p>Patientinnen, die eine Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte erst zur letzten dokumentierten Visite erreichten, wurden im Gegensatz zur Hauptanalyse zensiert.</p> <p>Ein HR &lt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.</p> <p>Datenschnitt 04. Januar 2021</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>b: Stratifiziert nach der geografischen Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt) und nach Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), anhand IWRS.</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n1: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; n2: Zensierte Patientinnen; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>									

Tabelle 4-47 zeigt die Ergebnisse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für die Sensitivitätsanalyse, bei der diejenigen Patientinnen zensiert wurden, die den Schwellenwert erst zur letzten dokumentierten Visite verzeichneten. Die Sensitivitätsanalyse des Datenschnitts am 04. Januar 2021 stützt die Ergebnisse der Hauptanalyse der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen fielen für alle Funktionen mit Ausnahme von „Soziale Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus.

Auch für die beiden Letztgenannten liegen die Schätzer des HR deutlich zugunsten von Cemiplimab. Lediglich aufgrund der geringeren Anzahl an Ereignissen ergeben sich hier keine statistisch signifikanten Ergebnisse (Tabelle 4-47).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-99, Abbildung 4-100, Abbildung 4-101, Abbildung 4-102, Abbildung 4-103 und Abbildung 4-104 dargestellt.

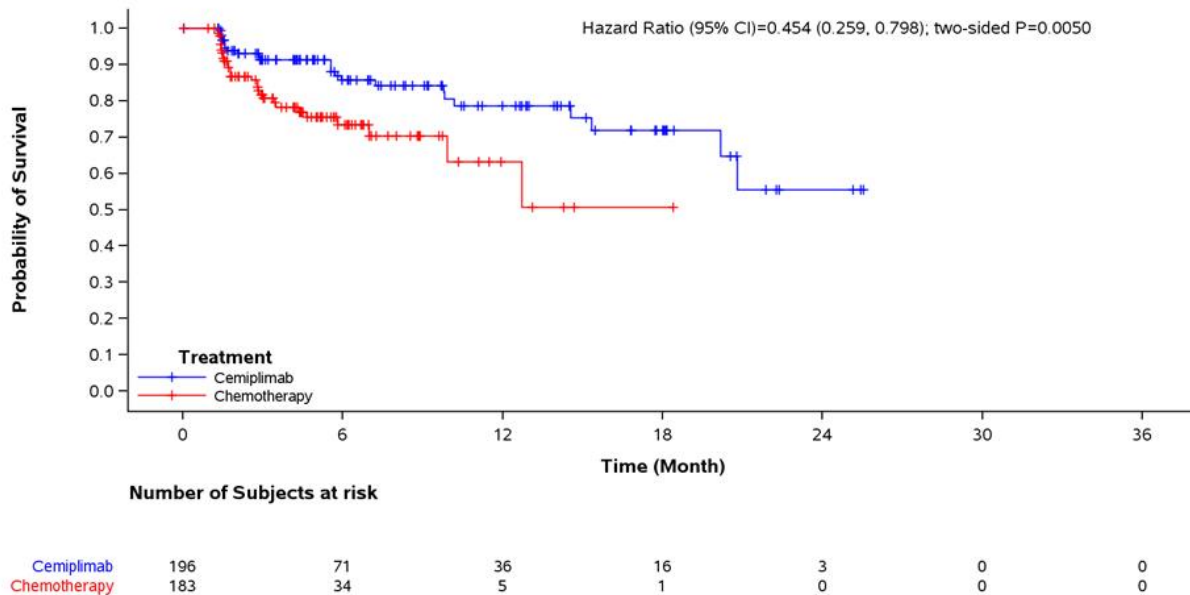


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

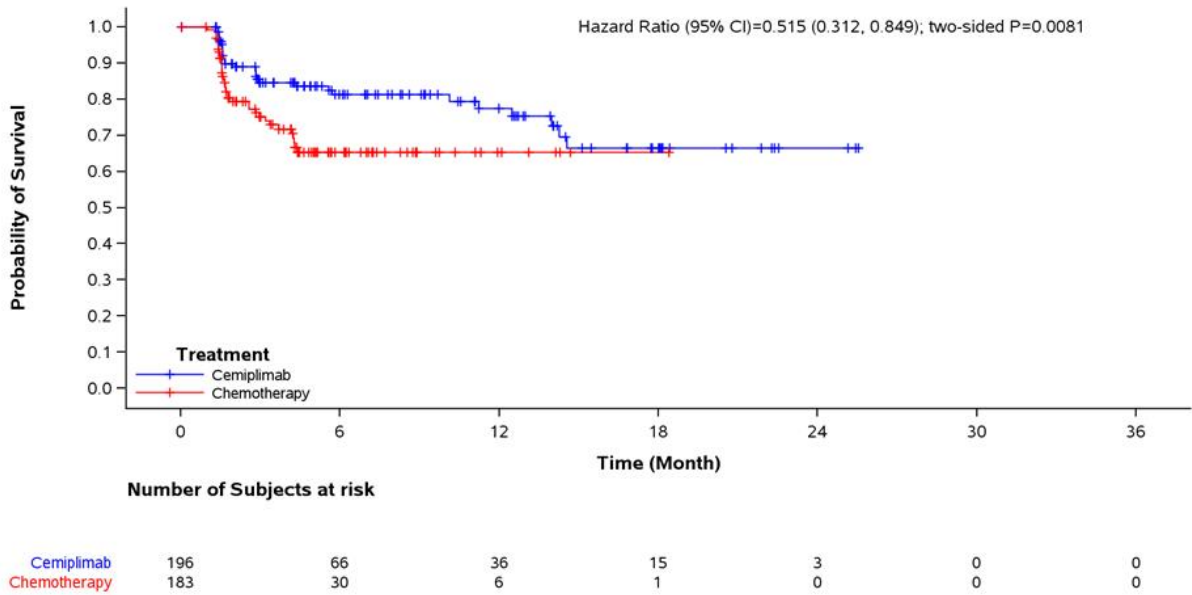


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

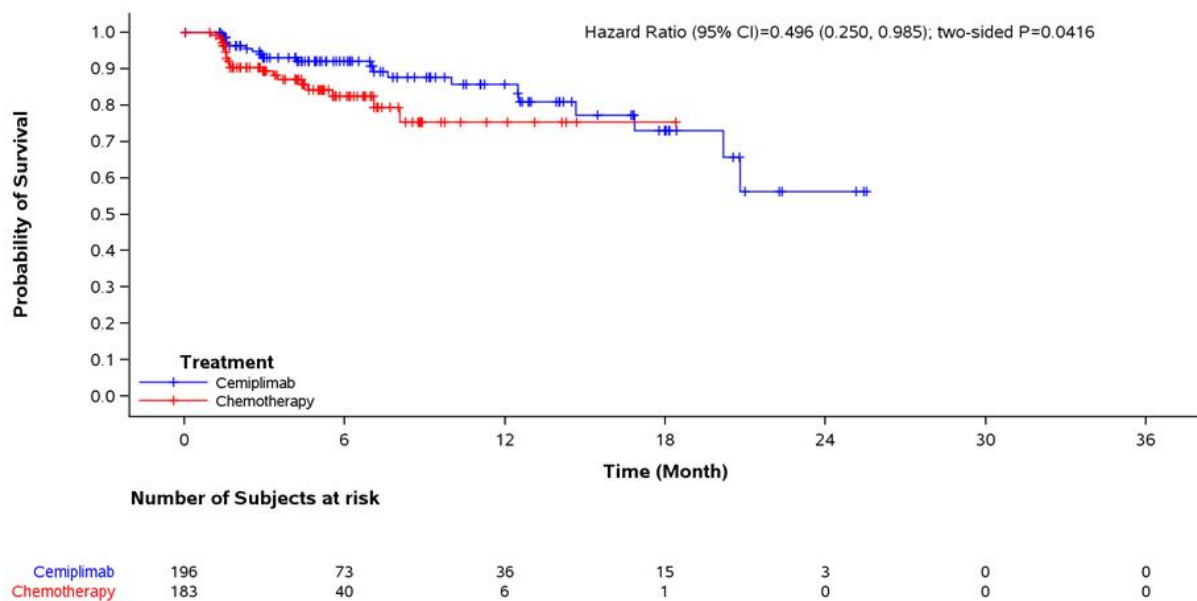


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



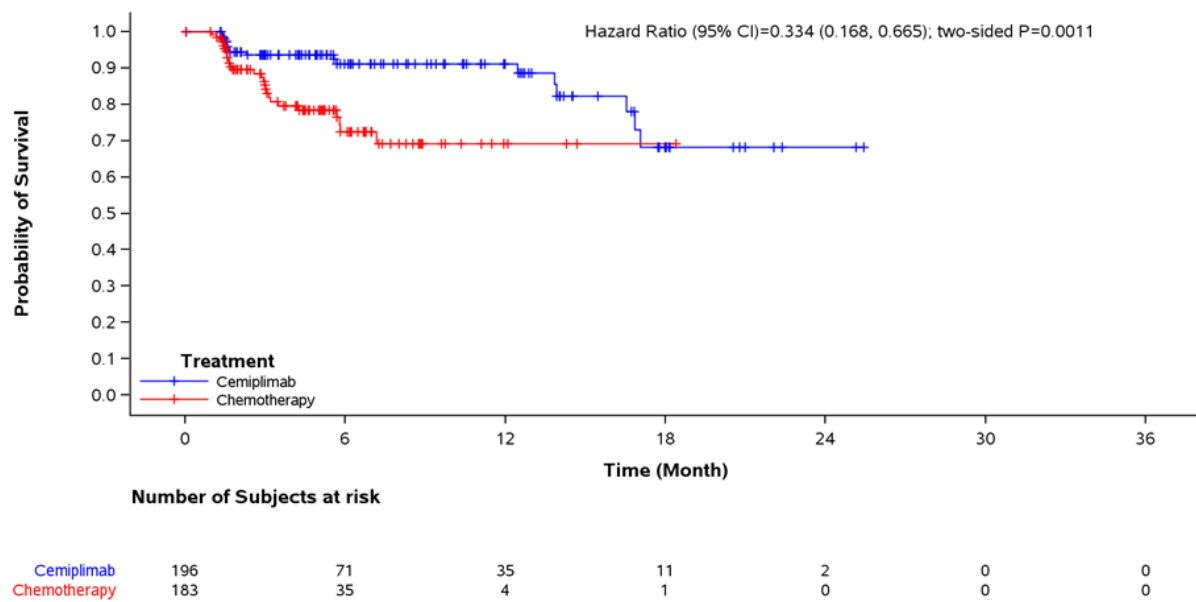


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

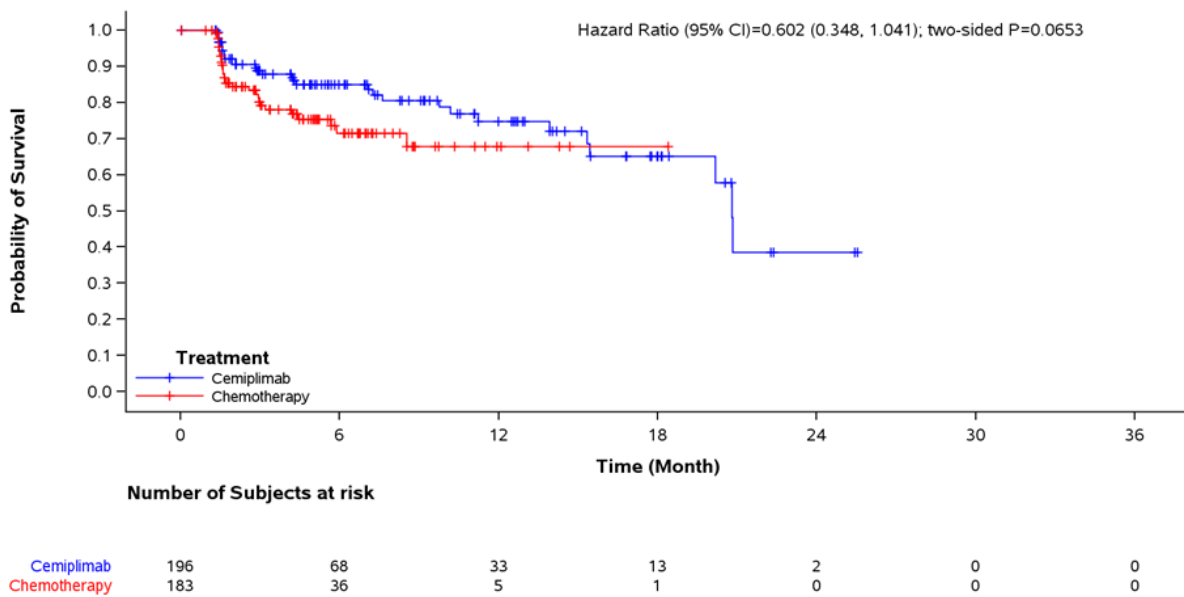


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 20

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

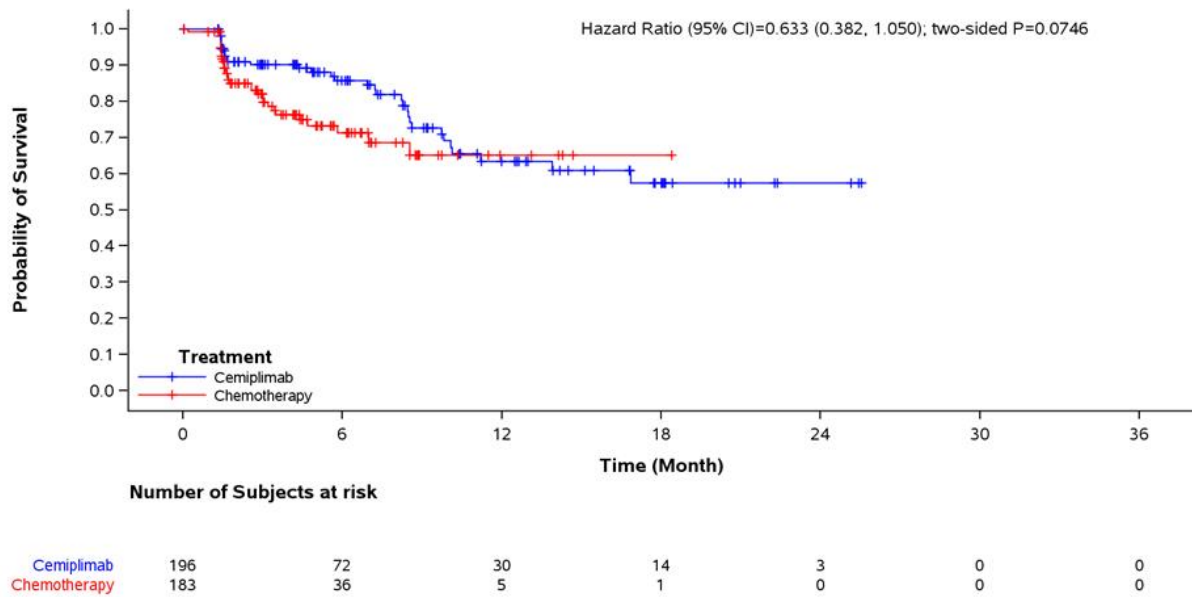


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**4.3.1.3.1.4.7 Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline**

Tabelle 4-48: Ergebnisse der MMRM-Analyse für die Veränderung der Funktionsskalen gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
<b>Physische Funktion</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	70,7 (24,54)	-2,72 (1,75)	113/0	68,4 (22,05)	-7,05 (1,80)	4,34 [0,36; 8,31] <b>0,0326</b>	0,27 [0,02; 0,52]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	76,1 (22,48)	0,05 (1,89)	70/1	71,2 (20,81)	-6,56 (2,07)	6,60 [1,96; 11,24] <b>0,0055</b>	0,43 [0,12; 0,74]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	78,1 (20,66)	2,19 (2,00)	46/0	73,9 (19,57)	-7,11 (2,4)	9,30 [3,94; 14,67] <b>0,0008</b>	0,62 [0,25; 0,99]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	76,1 (19,97)	-1,48 (2,09)	29/1	69,8 (20,47)	-8,92 (2,74)	7,45 [1,33; 13,56] <b>0,0174</b>	0,52 [0,08; 0,95]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	78,4 (20,39)	0,45 (2,37)	23/0	71,3 (22,24)	-9,15 (3,42)	9,60 [1,96; 17,24] <b>0,0144</b>	0,60 [0,11; 1,08]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	81,3 (16,37)	1,59 (2,63)	12/0	67,2 (28,35)	-13,67 (4,43)	15,26 [5,46; 25,06] <b>0,0027</b>	0,97 [0,32; 1,63]
<b>Rollenfunktion</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	66,3 (31,60)	-2,38 (2,59)	113/0	63,4 (30,85)	-8,92 (2,68)	6,54 [0,43; 12,65] <b>0,0359</b>	0,26 [0,02; 0,51]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	72,1 (28,93)	0,48 (2,83)	70/1	66,0 (29,06)	-8,58 (3,14)	9,05 [1,87; 16,24] <b>0,0138</b>	0,38 [0,07; 0,69]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	75,9 (24,01)	3,65 (2,99)	46/0	68,1 (29,98)	-8,56 (3,67)	12,21 [3,93; 20,48] <b>0,0041</b>	0,53 [0,16; 0,90]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	74,3 (26,87)	0,88 (3,20)	29/1	66,1 (28,19)	-9,06 (4,37)	9,93 [0,13; 19,74] <b>0,0470</b>	0,43 [0,00; 0,86]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	79,5 (25,35)	4,19 (3,48)	23/0	63,0 (34,80)	-16,53 (5,02)	20,72 [9,44; 31,99] <b>0,0004</b>	0,87 [0,38; 1,37]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	82,3 (19,16)	7,68 (3,12)	12/0	63,9 (30,84)	-11,86 (5,37)	19,54 [7,92; 31,16] <b>0,0013</b>	1,05 [0,39; 1,71]
<b>Emotionale Funktion</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	74,6 (23,67)	3,91 (1,87)	113/0	74,2 (22,38)	0,06 (1,92)	3,85 [-0,44; 8,14] 0,0783	0,22 [-0,03; 0,47]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	78,3 (21,50)	6,02 (2,04)	70/1	75,0 (21,91)	1,06 (2,25)	4,96 [-0,12; 10,04] 0,0558	0,29 [-0,01; 0,60]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	77,6 (21,92)	4,56 (2,41)	45/0	71,9 (27,08)	-3,30 (2,98)	7,86 [0,98; 14,73] <b>0,0255</b>	0,41 [0,05; 0,78]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	77,5 (19,57)	3,67 (2,36)	29/1	68,9 (24,36)	-5,38 (3,23)	9,05 [1,81; 16,28] <b>0,0147</b>	0,53 [0,10; 0,96]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	78,8 (22,54)	4,79 (2,53)	23/0	76,4 (19,73)	0,62 (3,76)	4,17 [-4,21; 12,55] 0,3251	0,24 [-0,24; 0,72]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	81,6 (17,97)	7,48 (2,86)	12/0	72,9 (28,23)	-0,44 (4,80)	7,92 [-2,72; 18,55] 0,1423	0,47 [-0,17; 1,11]
<b>Kognitive Funktion</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 2, Tag 1	142/0	80,4 (24,66)	-0,36 (1,87)	113/0	81,7 (21,24)	-2,44 (1,93)	2,08 [-2,26; 6,42] 0,3469	0,12 [-0,13; 0,37]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	82,2 (21,14)	0,06 (1,92)	70/1	82,6 (18,35)	-2,22 (2,14)	2,28 [-2,43; 7,00] 0,3406	0,15 [-0,16; 0,45]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	83,3 (21,41)	0,71 (2,14)	45/0	82,2 (22,30)	-2,95 (2,60)	3,67 [-2,19; 9,52] 0,2178	0,23 [-0,14; 0,59]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	83,6 (20,56)	0,20 (2,25)	29/1	79,4 (22,18)	-4,71 (3,04)	4,90 [-1,89; 11,69] 0,1553	0,31 [-0,12; 0,74]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	83,6 (22,87)	-0,11 (2,64)	23/0	77,5 (25,43)	-7,45 (3,89)	7,34 [-1,42; 16,10] 0,0995	0,40 [-0,09; 0,88]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	86,5 (19,24)	2,33 (2,73)	12/0	69,4 (29,16)	-9,53 (4,64)	11,86 [1,64; 22,09] <b>0,0235</b>	0,73 [0,08; 1,37]
<b>Soziale Funktion</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	76,9 (27,99)	1,89 (2,41)	113/0	73,6 (26,79)	-3,67 (2,48)	5,56 [-0,05; 11,18] 0,0522	0,24 [0,00; 0,49]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	77,8 (27,08)	1,34 (2,73)	70/1	76,1 (26,08)	-3,08 (3,04)	4,42 [-2,60; 11,44] 0,2158	0,19 [-0,11; 0,49]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	79,2 (23,94)	0,37 (2,62)	45/0	78,9 (24,20)	-1,04 (3,17)	1,41 [-5,66; 8,48] 0,6936	0,07 [-0,29; 0,44]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	81,2 (21,96)	1,40 (2,63)	29/1	70,6 (30,22)	-4,71 (3,50)	6,11 [-1,58; 13,80] 0,1183	0,34 [-0,09; 0,77]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	80,9 (25,61)	-0,49 (2,79)	23/0	76,8 (26,47)	-1,41 (3,83)	0,92 [-7,57; 9,42] 0,8298	0,05 [-0,43; 0,53]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	85,8 (17,37)	6,09 (2,94)	12/0	75,0 (26,11)	-5,45 (4,82)	11,55 [1,00; 22,09] <b>0,0324</b>	0,68 [0,04; 1,33]
<b>Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>								
Zyklus 2, Tag 1	142/0	57,7 (24,02)	-3,27 (2,00)	113/0	59,5 (20,83)	-5,43 (2,07)	2,16 [-2,50; 6,82] 0,3613	0,11 [-0,13; 0,36]
Zyklus 3, Tag 1	102/0	63,6 (22,88)	1,01 (2,19)	70/1	60,0 (21,58)	-7,12 (2,43)	8,13 [2,58; 13,67] <b>0,0043</b>	0,44 [0,14; 0,75]
Zyklus 4, Tag 1	78/3	67,8 (19,67)	3,24 (2,41)	45/0	61,5 (23,79)	-6,20 (2,99)	9,44 [2,66; 16,22] <b>0,0067</b>	0,50 [0,13; 0,87]
Zyklus 5, Tag 1	70/0	66,4 (20,56)	1,45 (2,61)	29/1	61,4 (20,82)	-6,09 (3,64)	7,54 [-0,61; 15,69] 0,0695	0,39 [-0,04; 0,82]
Zyklus 6, Tag 1	60/1	65,3 (23,68)	-0,45 (2,64)	23/0	64,5 (19,17)	-5,66 (3,88)	5,20 [-3,41; 13,82] 0,2335	0,29 [-0,19; 0,77]
Zyklus 7, Tag 1	46/1	71,1 (17,71)	4,88 (2,74)	12/0	66,0 (20,55)	-4,16 (4,67)	9,05 [-1,18; 19,27] 0,0821	0,55 [-0,09; 1,20]
Die Analysen basieren auf einem MMRM; imputiert wurde mittels LOCF. Datenschnitt 04. Januar 2021 a: Die abhängige Variable für das MMRM ist die Veränderung der Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Prädiktoren sind die entsprechenden Ausgangswerte, Behandlung, Visite, geografische Region, Histologie, Behandlung zur Visite und Interaktionen zwischen Baseline-Wert und Visite. CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert ( <i>least squares-mean</i> ); LS-MWD: Kleinste-Quadrat-Mittelwertdifferenz ( <i>least square-mean value difference</i> ); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen ( <i>mixed model repeated measures</i> ); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patientinnen, n: Anzahl der Patientinnen mit verfügbaren Daten; n1: Anzahl der mittels LOCF imputierten Patientinnen; NA: Nicht zutreffend ( <i>not applicable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SE: Standardfehler ( <i>standard error</i> ); StD: Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Zeitpunkt	Cemiplimab (N=196)			CTx (N=183)			Cemiplimab vs. CTx	
	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	n/n1	Ausgangswert MW (StD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE)	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
Quelle: (Regeneron 2023b)								



Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 lagen für „Physische Funktion“ und „Rollenfunktion“ in allen betrachteten Zyklen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab vor. Für „Emotionale Funktion“ und „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ fielen die Unterschiede dagegen lediglich in den Zyklen 4 und 5 bzw. 3 und 4 statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus. Für „Kognitive Funktion“ und „Soziale Funktion“ wurden nur in Zyklus 7 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cemiplimab verzeichnet (Tabelle 4-48). Somit stützen die Ergebnisse der MMRM-Analyse die Ereigniszeitanalysen, bei denen statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte für „Physische Funktion“, „Rollenfunktion“ sowie „Soziale Funktion“ gezeigt wurden (Tabelle 4-43). Dies bestätigen auch die nachfolgend dargestellten Longitudinalplots für die entsprechenden Endpunkte.

Die zugehörigen Longitudinalplots sind in Abbildung 4-105, Abbildung 4-106, Abbildung 4-107, Abbildung 4-108, Abbildung 4-109 und Abbildung 4-110 dargestellt.

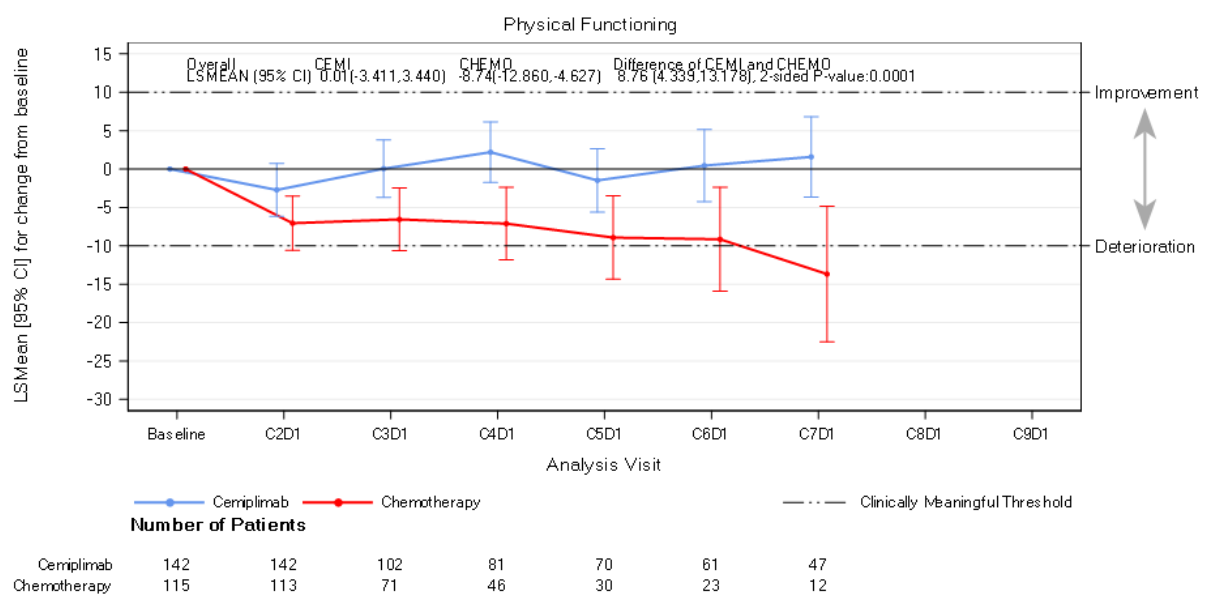


Abbildung 4-105: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Physische Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

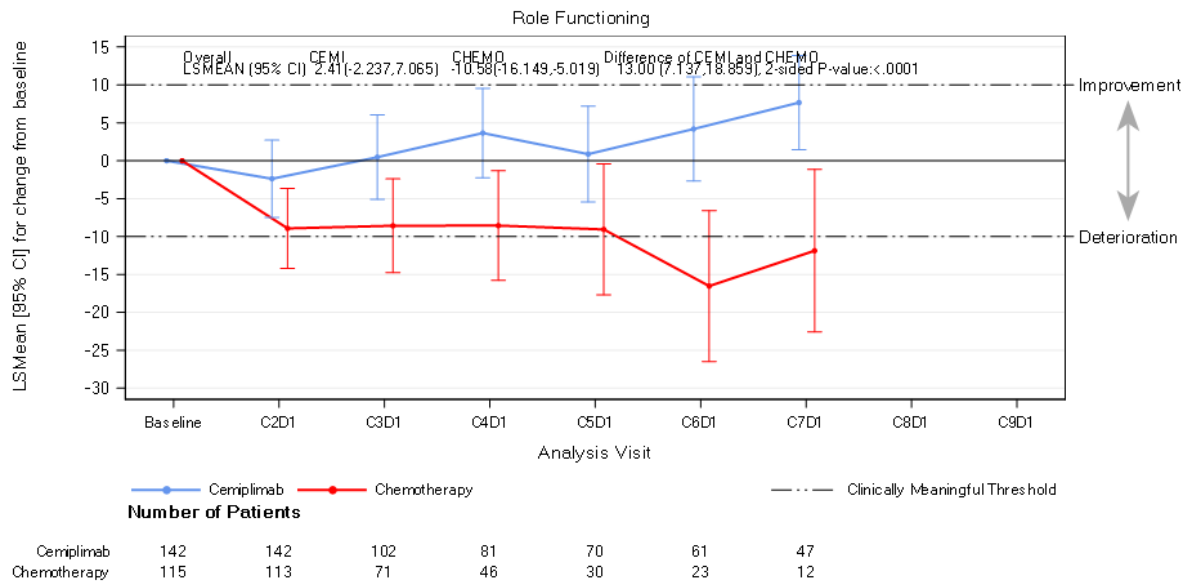


Abbildung 4-106: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

Quelle: (Regeneron 2023a)

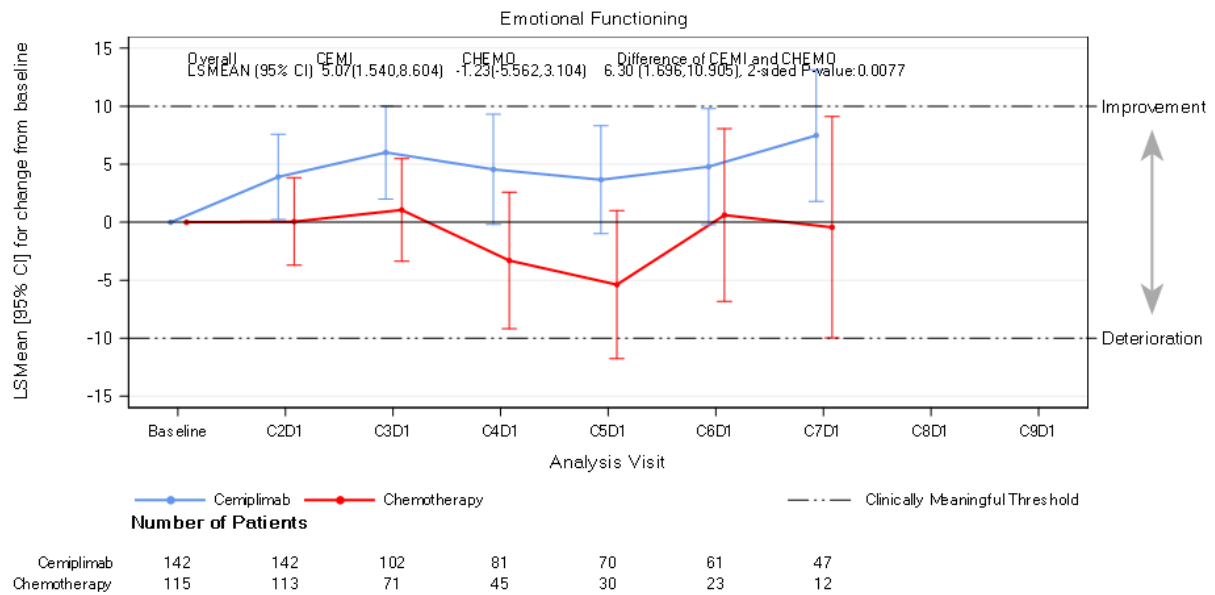


Abbildung 4-107: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (cycle); CEMI: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)  
 Quelle: (Regeneron 2023a)

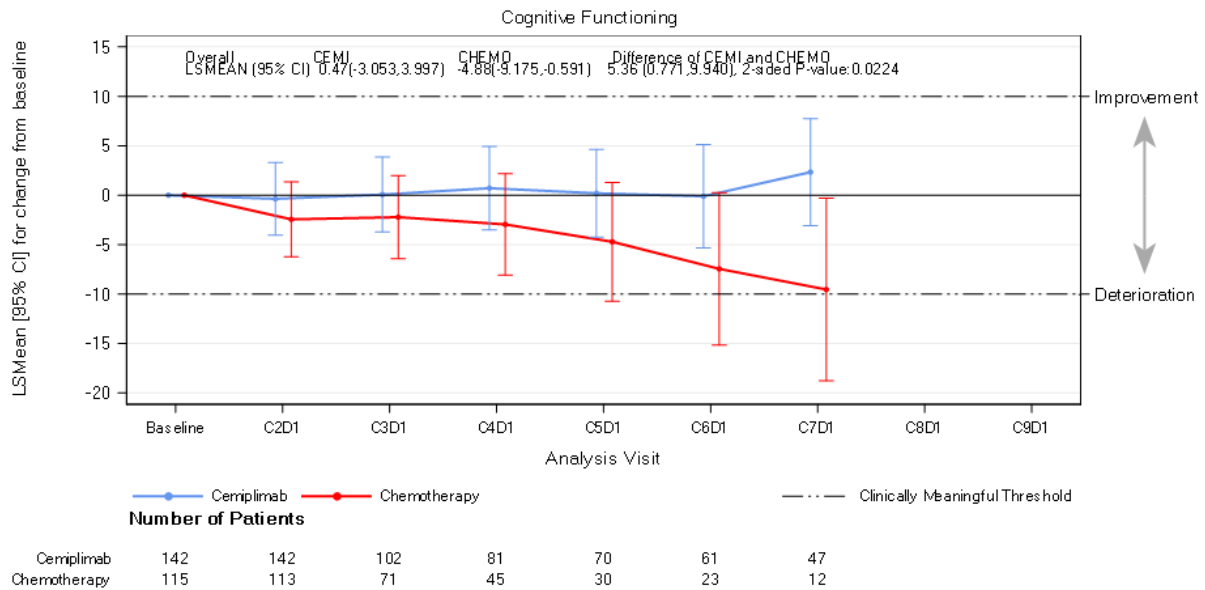


Abbildung 4-108: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (*cycle*); CEM1: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

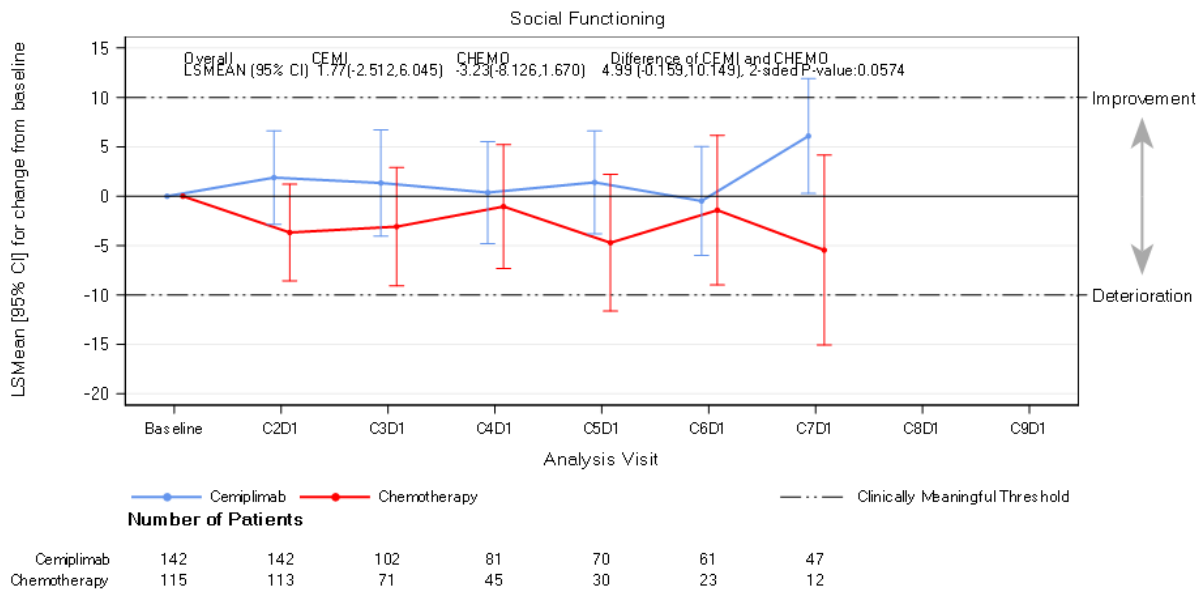


Abbildung 4-109: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021  
 C: Zyklus (cycle); CEM: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (confidence interval); D: Tag (day); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (least squares-mean); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (mixed model repeated measures); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (randomized controlled trial)  
 Quelle: (Regeneron 2023a)

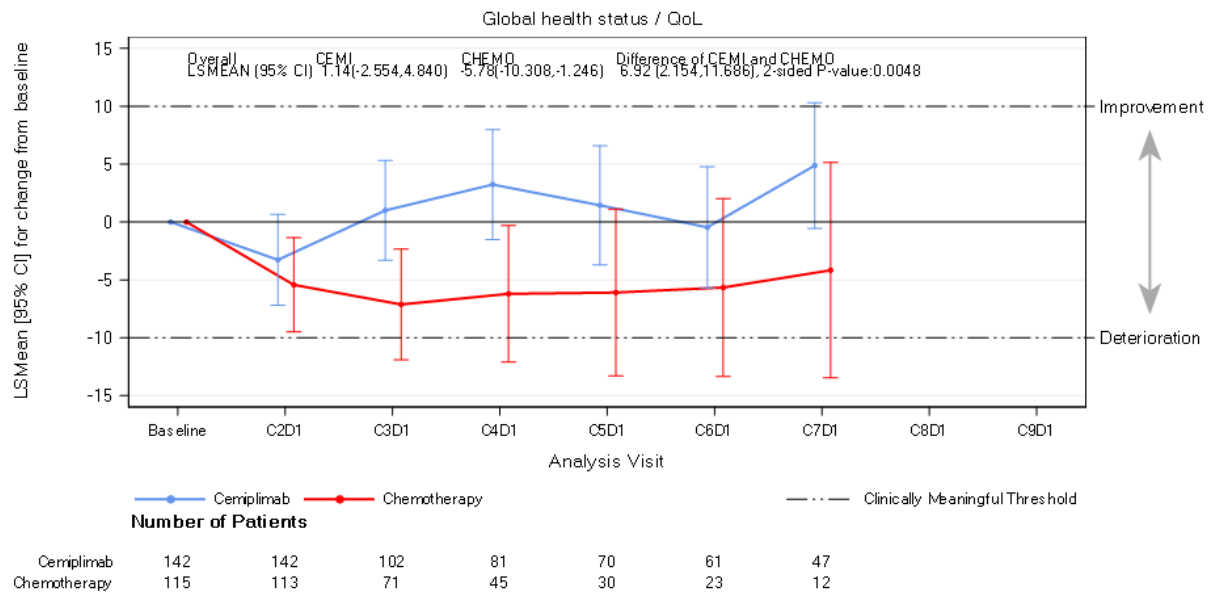


Abbildung 4-110: Longitudinalplot für die Veränderung gegenüber Baseline (MMRM, LOCF) von „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

C: Zyklus (*cycle*); CEM: Cemiplimab; CHEMO: Chemotherapie; CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); D: Tag (*day*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; LS mean: Kleinste-Quadrat-Mittelwert (*least squares-mean*); MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (*mixed model repeated measures*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunkt Nebenwirkungen - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1676	<p>Es wurden alle UE vom Tag der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten Infusion oder bis zum Beginn einer systemischen antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst. Vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation wurden ausschließlich SUE und UE, die im Zusammenhang mit einem laut Protokoll erforderlichen Eingriff standen, berichtet. Zusätzlich wurden alle SUE und andere im Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilten UE dokumentiert, die mehr als 90 Tage nach der letzten Infusion auftraten. Zur Kodierung der UE wurde die MedDRA-Version 23.1 herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden SOC zum PT. Die Beurteilung des Schweregrades der UE basierte auf der CTCAE-Version 4.03.</p> <p>Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE gesamt</li> <li>• SUE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• UE von besonderem Interesse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Immunvermittelte UE <math>\geq</math> Grad 3</li> <li>○ Infusionsbezogene Reaktionen <math>\geq</math> Grad 2</li> <li>○ Allergische Reaktionen <math>\geq</math> Grad 2</li> <li>○ irAE jeglichen Grades nach Vorbehandlung mit einem Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitor (im Studienprotokoll gelistet, im Studienverlauf aber bei keiner Patientin aufgetreten; daher nachfolgend nicht berücksichtigt)</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Analyse fand auf Basis des SAF statt, das alle Patientinnen umfasste, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilt wurden, und die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten, zum Datenschnitt 04. Januar 2021. Ergänzend werden die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse zum Datenschnitt 04. Januar 2022 dargestellt.</p> <p>Für die Time-to-Event-Analysen wurde der Behandlungseffekt (HR und zugehöriges 95 %-KI) durch eine Cox-Regression auf Basis eines Proportional-Hazard-Modells (Cemiplimab vs. CTx) geschätzt. Neben Anzahl der Patientinnen mit Ereignis wurde die mediane Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses, jeweils einschließlich 95 %-KI, nach der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und zusätzlich grafisch dargestellt.</p> <p>In Ergänzung der kategorialen Inzidenzen wurden die sicherheitsrelevanten Endpunkte zum Datenschnitt 04. Januar 2021 auch nach SOC und PT berichtet. Die Auswertung umfasste diejenigen UE, die bei mindestens 10 Patientinnen, sowie diejenigen SUE und schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in einem Studienarm auftraten. UE, die zum Therapieabbruch führten, wurden auf SOC / PT-Ebene deskriptiv abgebildet.</p>

CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; irAE: Immunvermittelte UE (*immune-related adverse events*); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
R2810-ONC-1676	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung der Sicherheit durch ein IDMC auf Basis der IDMC-Charta semi-verblindet erfolgte (Regeneron 2020). Eine Einflussnahme der Patientin, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vorab definiert waren. Zur Analyse wurde das SAF herangezogen, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, die vor Randomisierung einer anderen CTx als Gemcitabin zugeteilt wurden und die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen als niedrig eingestuft (Tabelle 4-50).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*



Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE gesamt</b>					
173/195 (88,7)	0,6 [0,4; 0,7]	152/172 (88,4)	0,2 [0,1; 0,3]	0,69 [0,55; 0,86]	<b>0,0009</b>
<b>SUE</b>					
56/195 (28,7)	NE [13,6; NE]	52/172 (30,2)	NE [7,8; NE]	0,77 [0,53; 1,14]	0,1898
<b>Schwere UE<sup>c</sup></b>					
94/195 (48,2)	7,2 [4,8; 13,8]	87/172 (50,6)	3,6 [1,9; 11,6]	0,69 [0,52; 0,94]	<b>0,0165</b>
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
20/195 (10,3)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	1,59 [0,69; 3,68]	0,2799
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. Datenschnitt 04. Januar 2021 a: Kaplan-Meier-Schätzer. b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx). c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad $\geq 3$ . CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2023b)					

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 kam es in den Kategorien „UE gesamt“ und „Schwere UE“ zu statistisch signifikant späterem Auftreten des ersten Ereignisses. Die Zeitspanne betrug im Median 0,6 bzw. 7,2 Monate im Cemiplimab-Arm, verglichen mit 0,2 bzw. 3,6 Monaten im CTx-Arm. Für die Kategorien „SUE“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten“ wurde der Median der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses weder im Cemiplimab-Arm noch im CTx-Arm erreicht. Die beiden Studienarme unterschieden sich in den letztgenannten Kategorien nicht statistisch signifikant voneinander (Tabelle 4-51).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-111, Abbildung 4-112, Abbildung 4-113 und Abbildung 4-114 dargestellt.

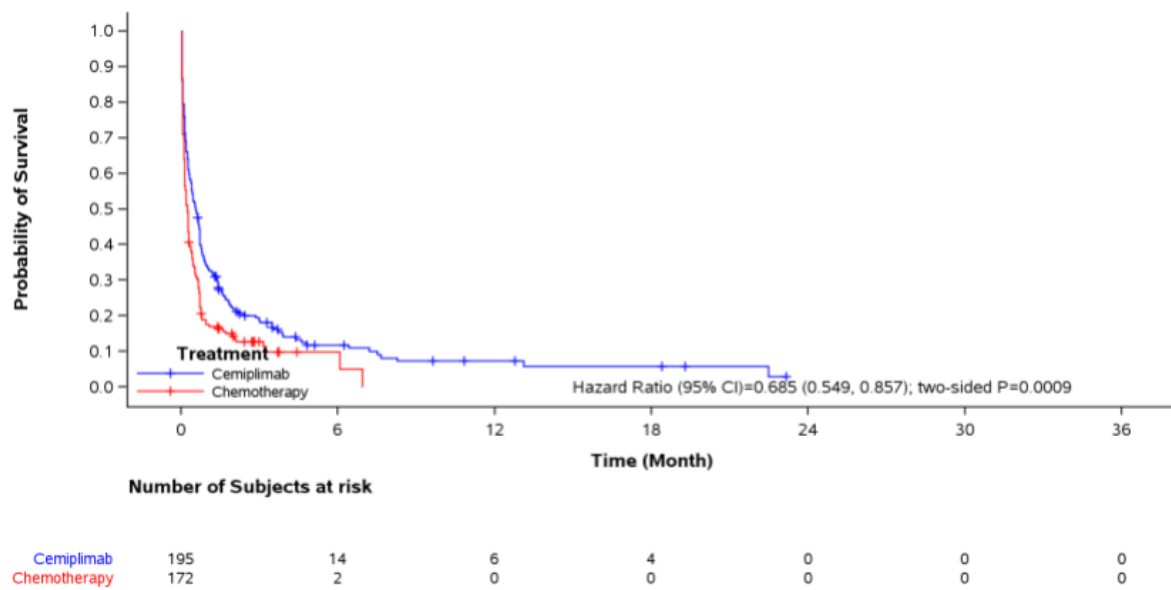


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

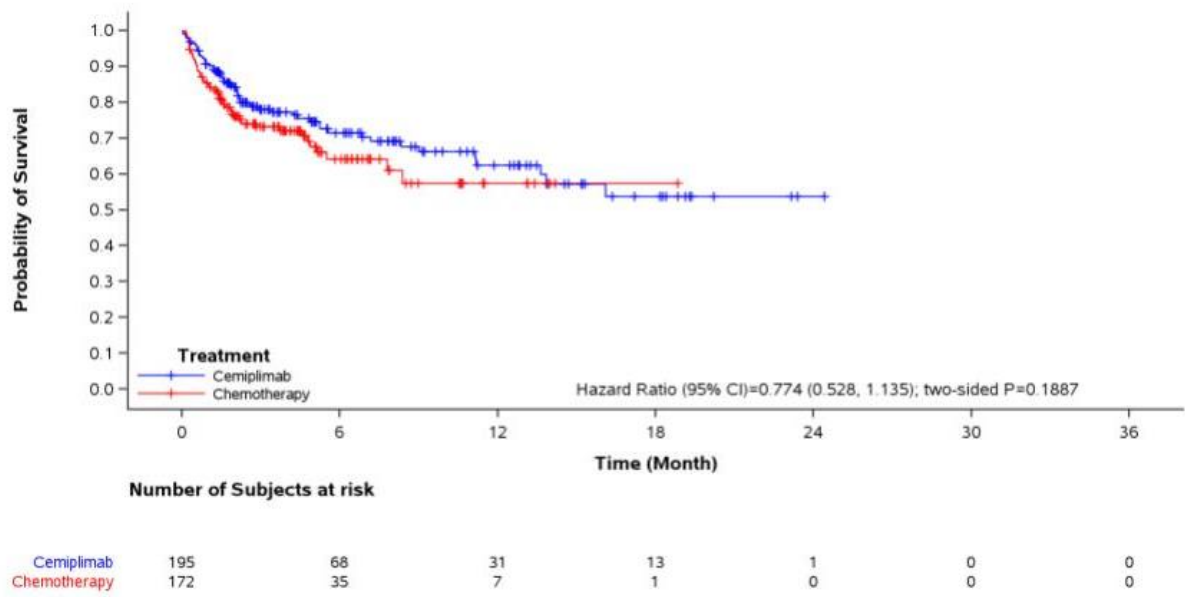


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

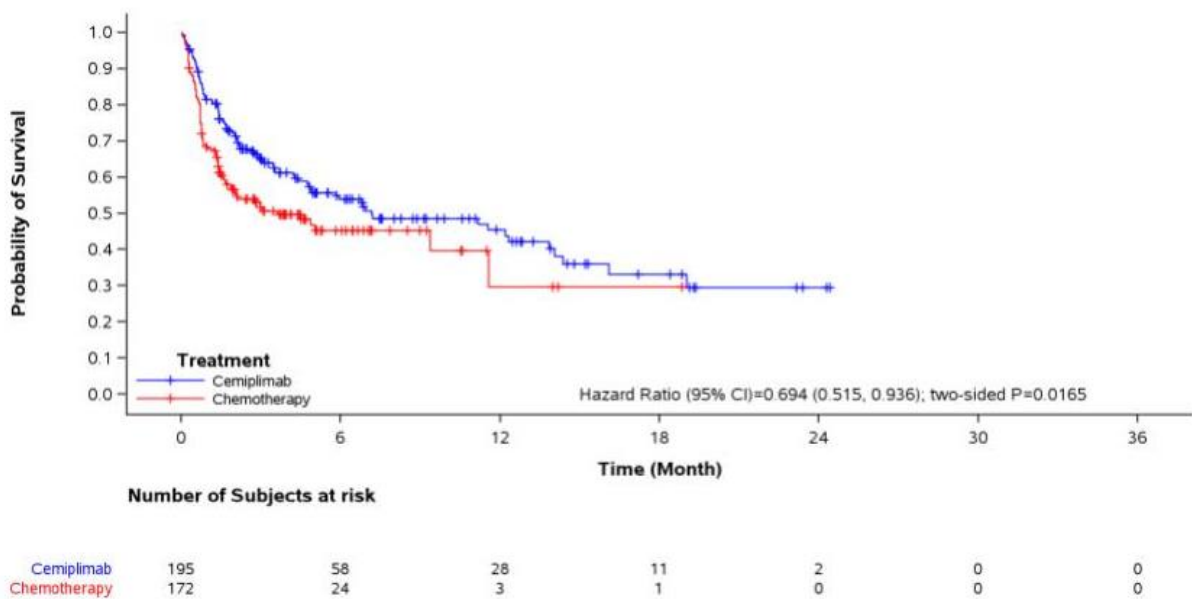


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

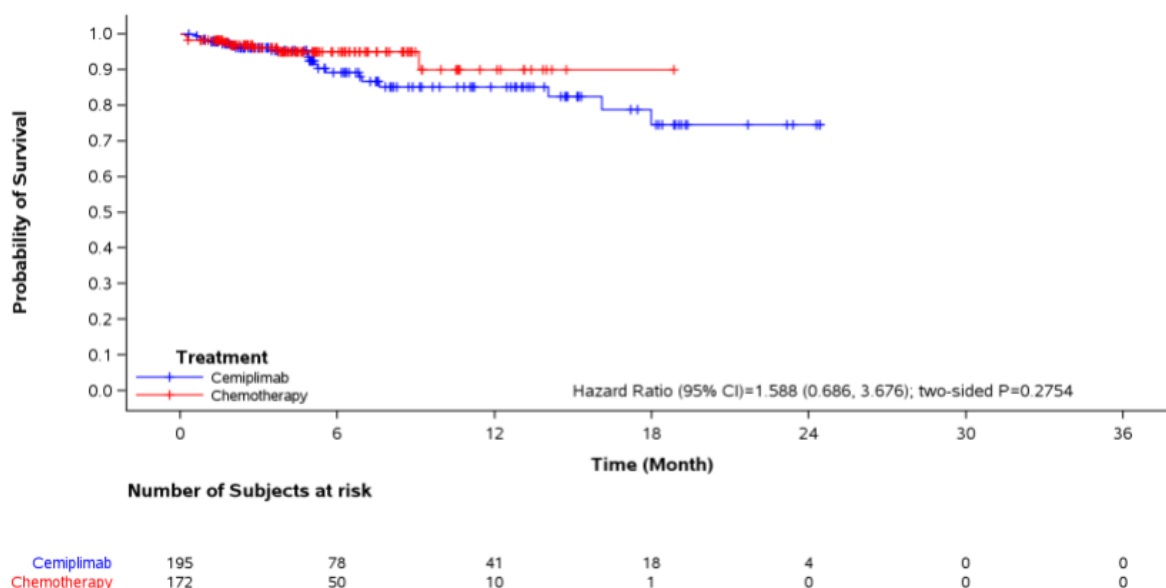


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
	57/195 (29,2)	NE [13,6; NE]	87/172 (50,6)	3,6 [2,0; 11,6]	0,39 [0,28; 0,55]	< 0,0001
<b>Endokrine Erkrankungen</b>						
	15/195 (7,7)	NE [NE; NE]	1/172 (0,6)	NE [NE; NE]	12,14 [1,60; 91,96]	0,0157
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
	107/195 (54,9)	4,2 [2,1; 7,5]	110/172 (64,0)	1,0 [0,5; 1,9]	0,62 [0,47; 0,82]	0,0006

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
	83/195 (42,6)	19,0 [7,6; NE]	90/172 (52,3)	3,7 [2,1; 4,9]	0,65 [0,48; 0,88]	<b>0,0055</b>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	3/172 (1,7)	NE [NE; NE]	3,26 [0,93; 11,50]	0,0657
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
	65/195 (33,3)	16,1 [10,5; NE]	55/172 (32,0)	NE [7,9; NE]	0,86 [0,59; 1,23]	0,4024
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>						
	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	13/172 (7,6)	NE [NE; NE]	1,24 [0,62; 2,50]	0,5442
<b>Untersuchungen</b>						
	46/195 (23,6)	NE [14,6; NE]	44/172 (25,6)	NE [7,8; NE]	0,73 [0,48; 1,11]	0,1410
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
	58/195 (29,7)	NE [15,2; NE]	54/172 (31,4)	NE [7,1; NE]	0,80 [0,55; 1,17]	0,2489
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>						
	52/195 (26,7)	NE [22,5; NE]	44/172 (25,6)	NE [NE; NE]	0,92 [0,61; 1,37]	0,6671
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
	31/195 (15,9)	NE [NE; NE]	39/172 (22,7)	NE [8,8; NE]	0,56 [0,35; 0,91]	<b>0,0187</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>						
	24/195 (12,3)	NE [NE; NE]	21/172 (12,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,50; 1,61]	0,7082
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
	30/195 (15,4)	NE [NE; NE]	24/172 (14,0)	NE [NE; NE]	0,97 [0,56; 1,66]	0,9060
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>						
	32/195 (16,4)	NE [NE; NE]	23/172 (13,4)	17,7 [NE; NE]	0,95 [0,55; 1,65]	0,8620
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						
	47/195 (24,1)	NE [22,8; NE]	29/172 (16,9)	NE [NE; NE]	1,23 [0,77; 1,96]	0,3916

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>						
	36/195 (18,5)	NE [15,6; NE]	43/172 (25,0)	NE [10,2; NE]	0,55 [0,35; 0,87]	<b>0,0111</b>
<b>Gefäßerkrankungen</b>						
	18/195 (9,2)	NE [NE; NE]	11/172 (6,4)	NE [NE; NE]	1,30 [0,61; 2,77]	0,4944
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.						
Datenschnitt 04. Januar 2021						
a: Kaplan-Meier-Schätzer						
b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)						
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se						
Quelle: (Regeneron 2023b)						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab und für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cemiplimab. Für die übrigen SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und „Gefäßerkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-52).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den sechs SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen sind in Abbildung 4-115, Abbildung 4-116, Abbildung 4-117, Abbildung 4-118, Abbildung 4-119 und Abbildung 4-120 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den 11 SOC ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

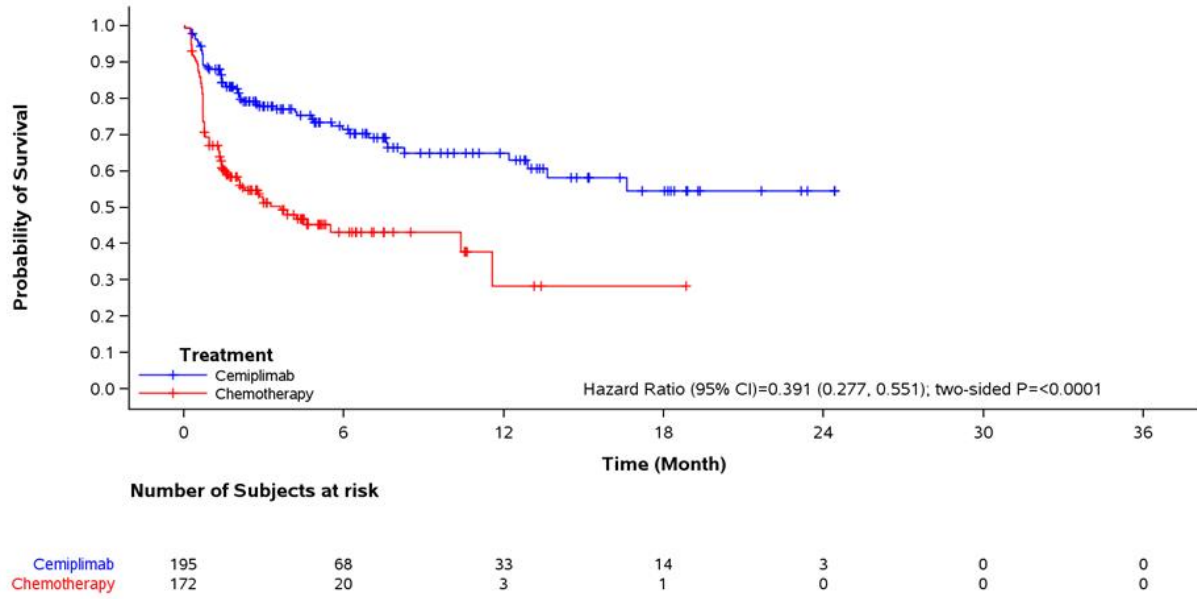


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)



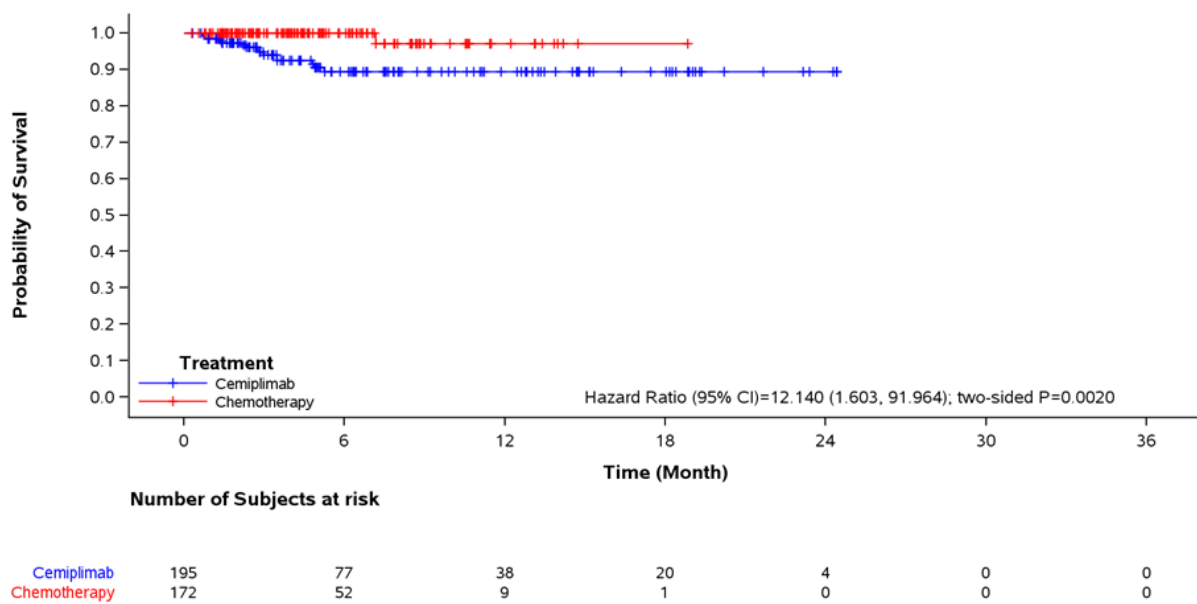


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Endokrine Erkrankungen“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

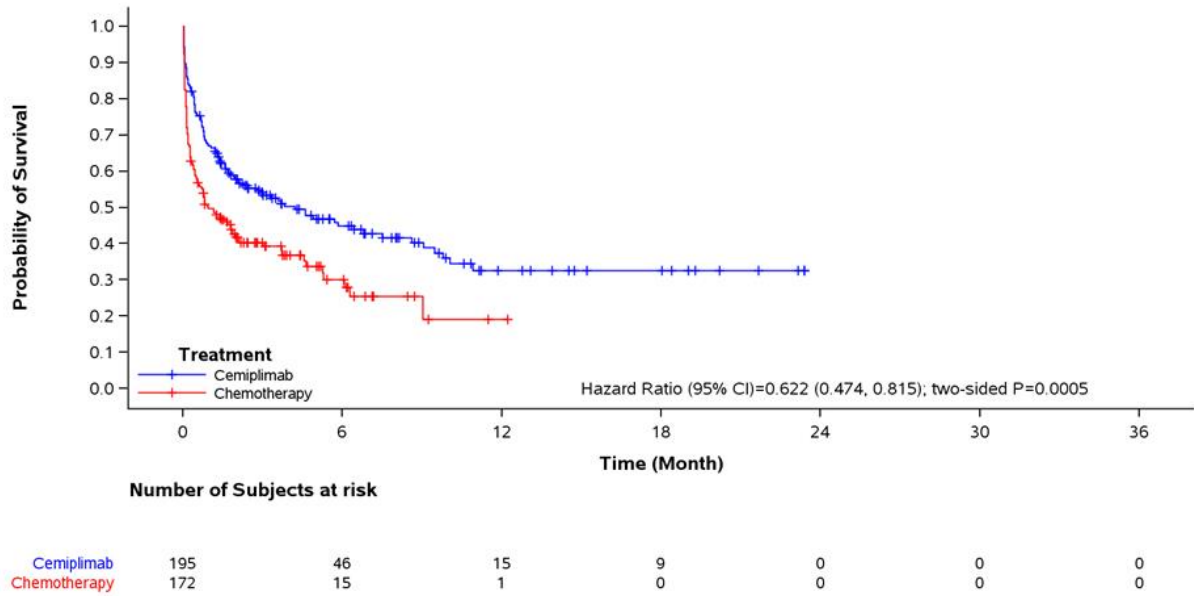


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

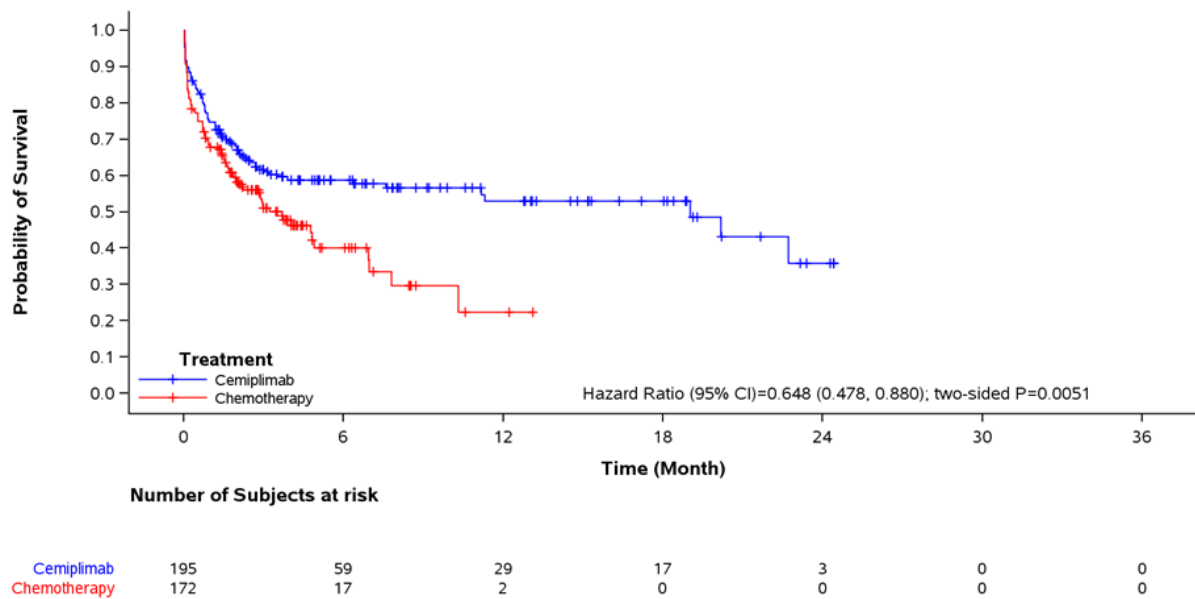


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

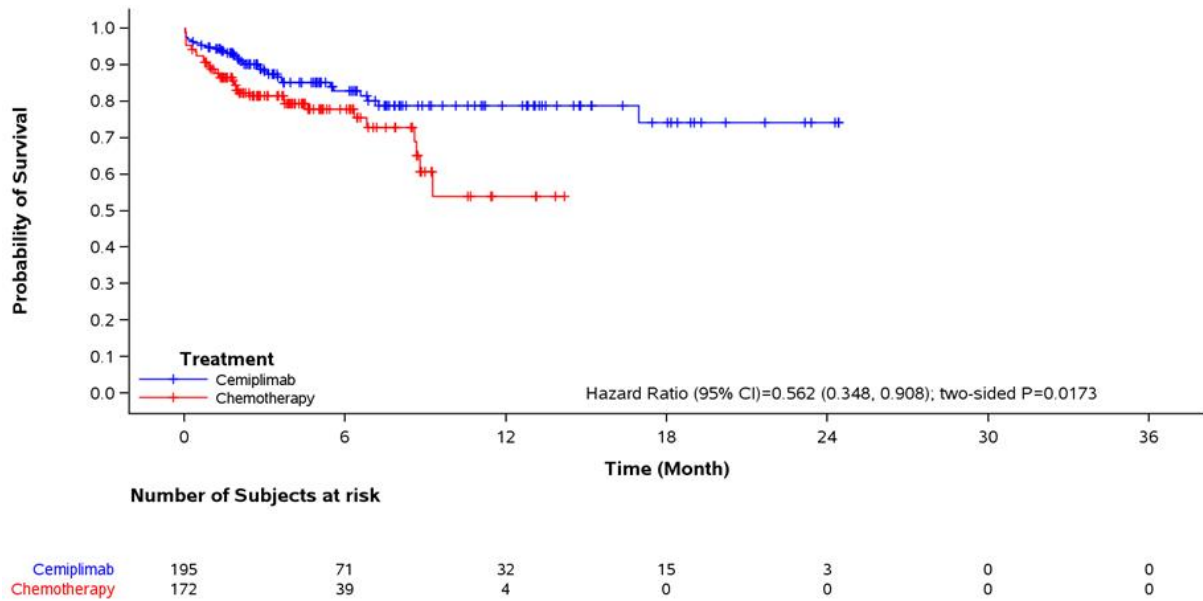


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

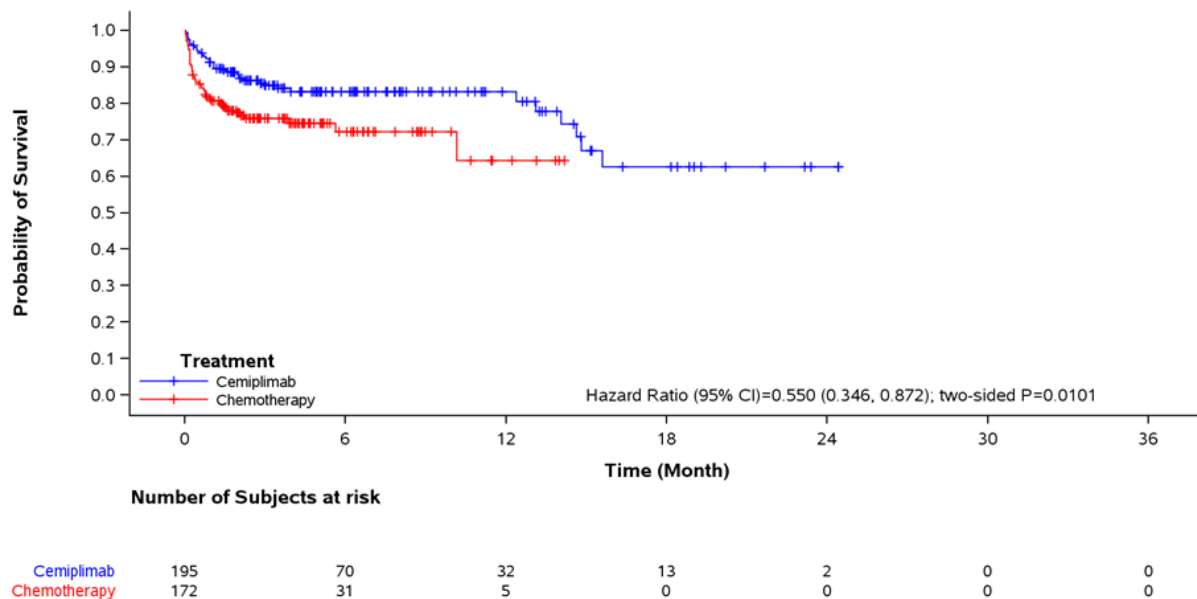


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anämie</b>						
	47/195 (24,1)	NE [16,6; NE]	77/172 (44,8)	5,5 [3,0; NE]	0,38 [0,26; 0,55]	< 0,0001
<b>Neutropenie</b>						
	4/195 (2,1)	NE [NE; NE]	19/172 (11,0)	NE [NE; NE]	0,16 [0,06; 0,48]	0,0010
<b>Hypothyreose</b>						
	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	0/172 (0,0)	NE [NE; NE]	NI	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Abdominalschmerz</b>						
	18/195 (9,2)	NE [NE; NE]	17/172 (9,9)	NE [NE; NE]	0,82 [0,42; 1,60]	0,5645
<b>Schmerzen im Oberbauch</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	0,97 [0,38; 2,47]	0,9503
<b>Obstipation</b>						
	32/195 (16,4)	NE [NE; NE]	36/172 (20,9)	NE [NE; NE]	0,70 [0,43; 1,13]	0,1436
<b>Diarrhoe</b>						
	20/195 (10,3)	NE [NE; NE]	27/172 (15,7)	NE [NE; NE]	0,59 [0,33; 1,05]	0,0740
<b>Übelkeit</b>						
	42/195 (21,5)	NE [NE; NE]	66/172 (38,4)	7,8 [5,3; NE]	0,43 [0,29; 0,64]	< 0,0001
<b>Stomatitis</b>						
	5/195 (2,6)	NE [NE; NE]	14/172 (8,1)	NE [NE; NE]	0,28 [0,10; 0,78]	0,0150
<b>Erbrechen</b>						
	40/195 (20,5)	NE [16,9; NE]	41/172 (23,8)	NE [NE; NE]	0,68 [0,44; 1,06]	0,0896
<b>Asthenie</b>						
	19/195 (9,7)	NE [NE; NE]	27/172 (15,7)	NE [NE; NE]	0,52 [0,29; 0,95]	0,0327
<b>Fatigue</b>						
	35/195 (17,9)	NE [NE; NE]	34/172 (19,8)	NE [NE; NE]	0,83 [0,51; 1,33]	0,4274
<b>Periphere Ödeme</b>						
	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	10/172 (5,8)	NE [NE; NE]	1,03 [0,45; 2,37]	0,9369
<b>Pyrexie</b>						
	22/195 (11,3)	NE [NE; NE]	25/172 (14,5)	NE [NE; NE]	0,68 [0,38; 1,21]	0,1874
<b>Harnwegsinfekt</b>						
	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	16/172 (9,3)	18,6 [NE; NE]	0,93 [0,48; 1,81]	0,8250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Aspartat-Aminotransferase erhöht</b>						
	7/195 (3,6)	NE [NE; NE]	11/172 (6,4)	NE [NE; NE]	0,51 [0,20; 1,31]	0,1607
<b>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</b>						
	9/195 (4,6)	NE [NE; NE]	10/172 (5,8)	NE [NE; NE]	0,61 [0,25; 1,52]	0,2896
<b>Kreatinin im Blut erhöht</b>						
	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	9/172 (5,2)	NE [NE; NE]	0,85 [0,35; 2,07]	0,7163
<b>Gewichtsreduktion</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	0,80 [0,31; 2,08]	0,6471
<b>Appetitverlust</b>						
	31/195 (15,9)	NE [NE; NE]	27/172 (15,7)	NE [NE; NE]	0,88 [0,53; 1,49]	0,6443
<b>Hyperglykämie</b>						
	2/195 (1,0)	NE [NE; NE]	13/172 (7,6)	NE [NE; NE]	0,12 [0,03; 0,52]	<b>0,0047</b>
<b>Hypoalbuminämie</b>						
	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	9/172 (5,2)	NE [NE; NE]	1,16 [0,49; 2,71]	0,7387
<b>Hypokaliämie</b>						
	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	13/172 (7,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,34; 1,59]	0,4283
<b>Arthralgie</b>						
	17/195 (8,7)	NE [22,5; NE]	5/172 (2,9)	NE [NE; NE]	2,49 [0,90; 6,86]	0,0781
<b>Rückenschmerzen</b>						
	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	16/172 (9,3)	NE [NE; NE]	0,98 [0,51; 1,89]	0,9473
<b>Gliederschmerzen</b>						
	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	5/172 (2,9)	NE [NE; NE]	2,05 [0,73; 5,75]	0,1748
<b>Schwindel</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	0,82 [0,32; 2,14]	0,6903

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Kopfschmerz</b>						
	16/195 (8,2)	NE [NE; NE]	11/172 (6,4)	NE [NE; NE]	1,20 [0,55; 2,60]	0,6444
<b>Hämaturie</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	4/172 (2,3)	NE [NE; NE]	2,06 [0,65; 6,59]	0,2220
<b>Unterleibsschmerzen</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	12/172 (7,0)	17,7 [NE; NE]	0,49 [0,20; 1,19]	0,1138
<b>Vaginalblutung</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	6/172 (3,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,40; 3,20]	0,8098
<b>Husten</b>						
	17/195 (8,7)	NE [NE; NE]	13/172 (7,6)	NE [NE; NE]	0,94 [0,45; 1,95]	0,8586
<b>Dyspnoe</b>						
	23/195 (11,8)	NE [NE; NE]	13/172 (7,6)	NE [NE; NE]	1,31 [0,66; 2,62]	0,4376
<b>Hautausschlag</b>						
	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	14/172 (8,1)	NE [NE; NE]	0,58 [0,26; 1,30]	0,1877
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.						
Datenschnitt 04. Januar 2021						
a: Kaplan-Meier-Schätzer						
b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)						
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); NI: Nicht interpretierbar; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se						
Quelle: (Regeneron 2023b)						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die PT „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Stomatitis“, „Asthenie“ und „Hyperglykämie“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx. Für die übrigen PT zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-53).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den sechs PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Studienarmen sind in Abbildung 4-121, Abbildung 4-122, Abbildung 4-123, Abbildung 4-124, Abbildung 4-125 und Abbildung 4-126 dargestellt. Die Kaplan-



Meier-Kurven zu den übrigen 27 PT ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

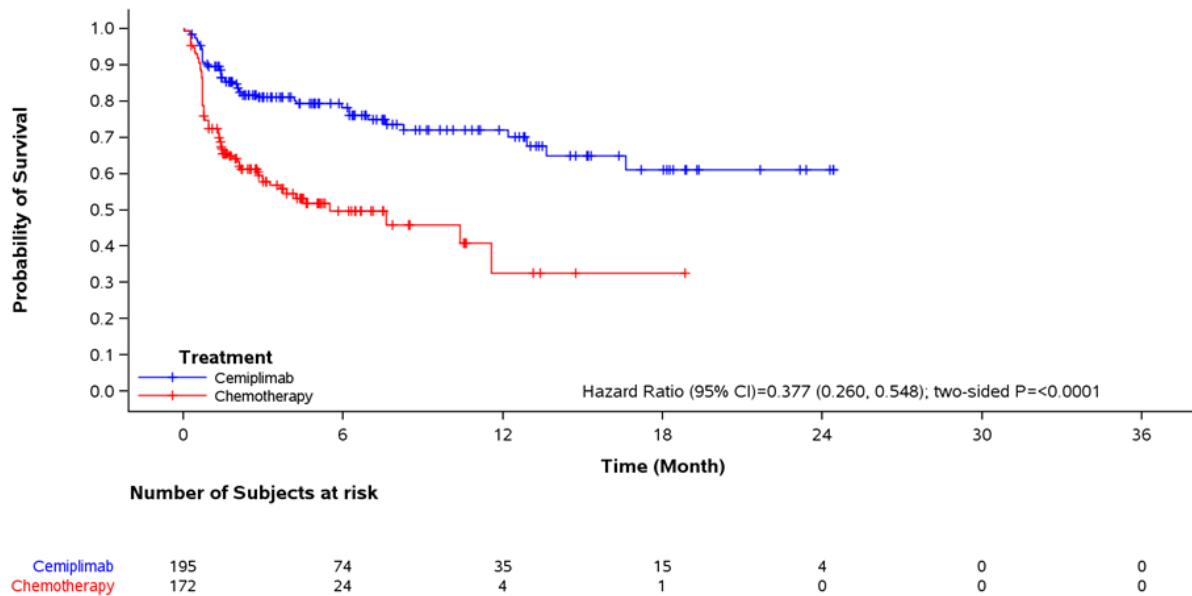


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se  
Quelle: (Regeneron 2023a)

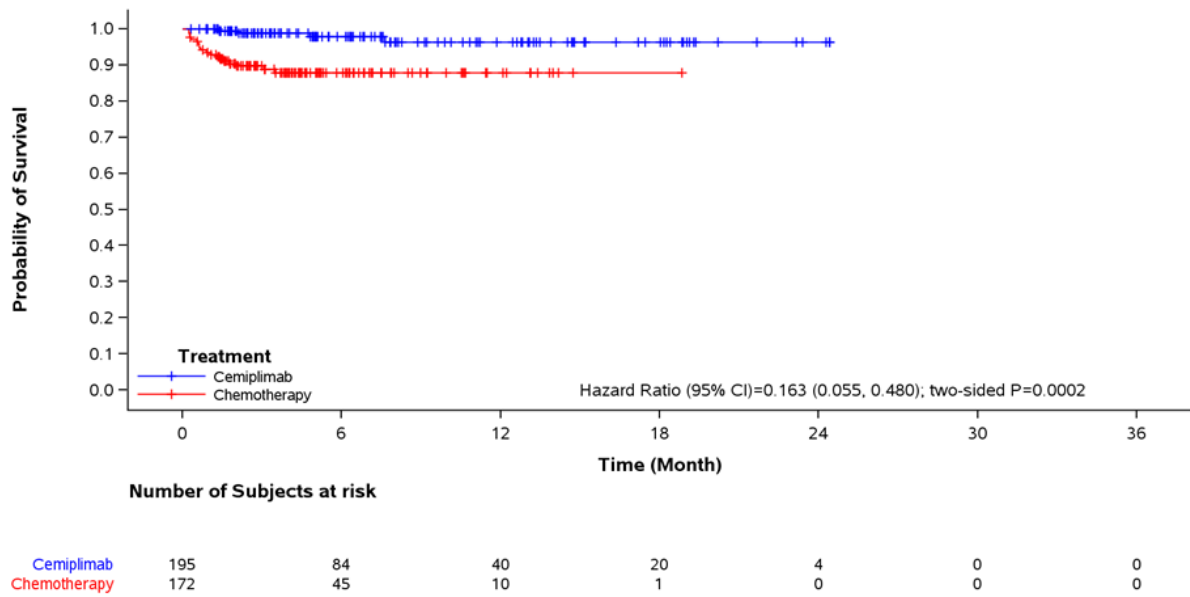


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

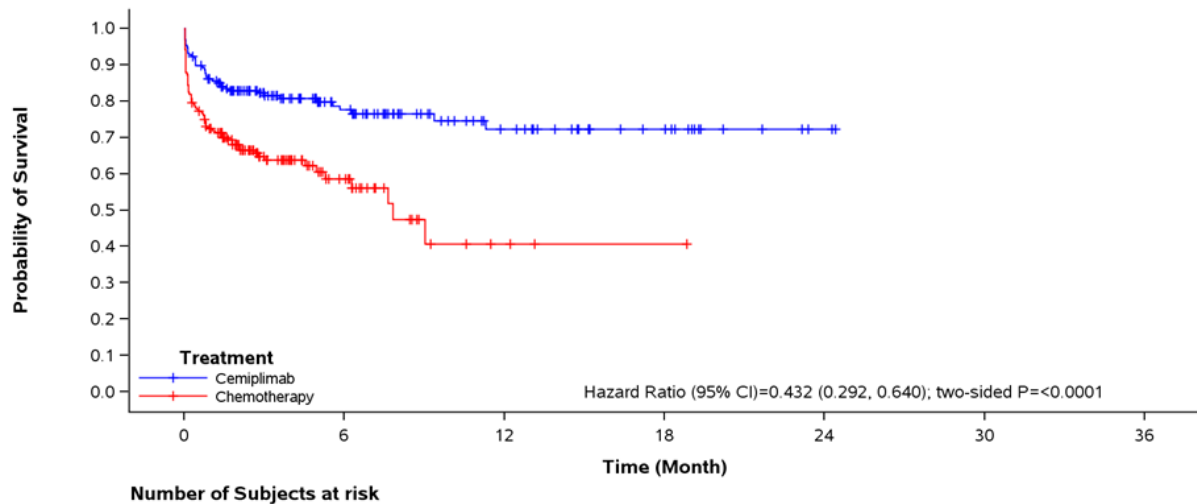


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Übelkeit“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se  
 Quelle: (Regeneron 2023a)

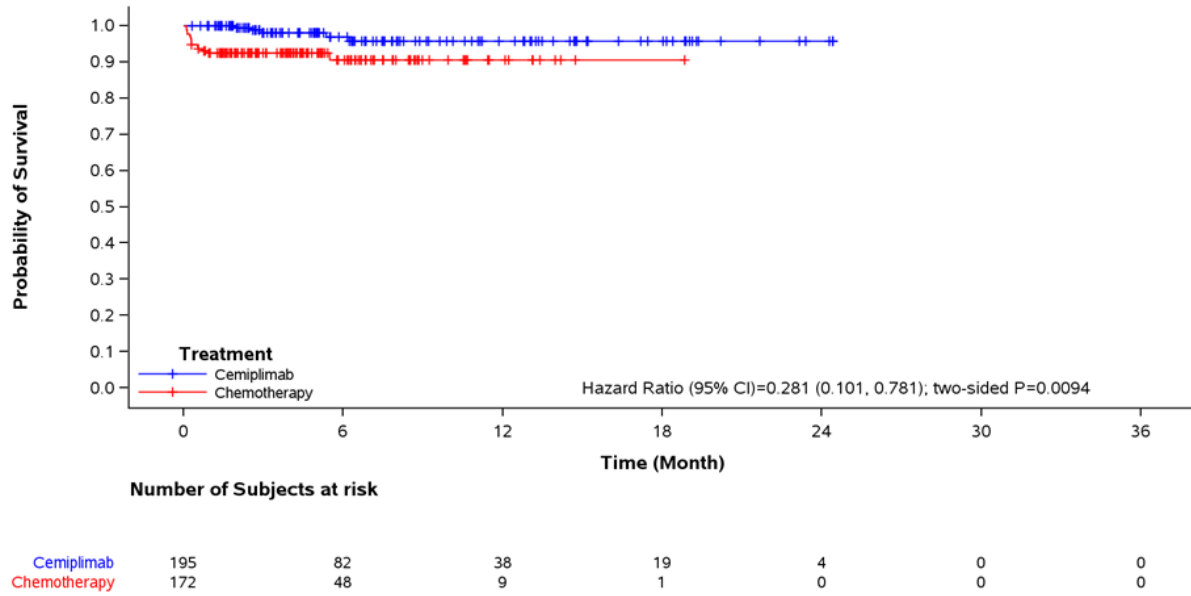


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Stomatitis“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

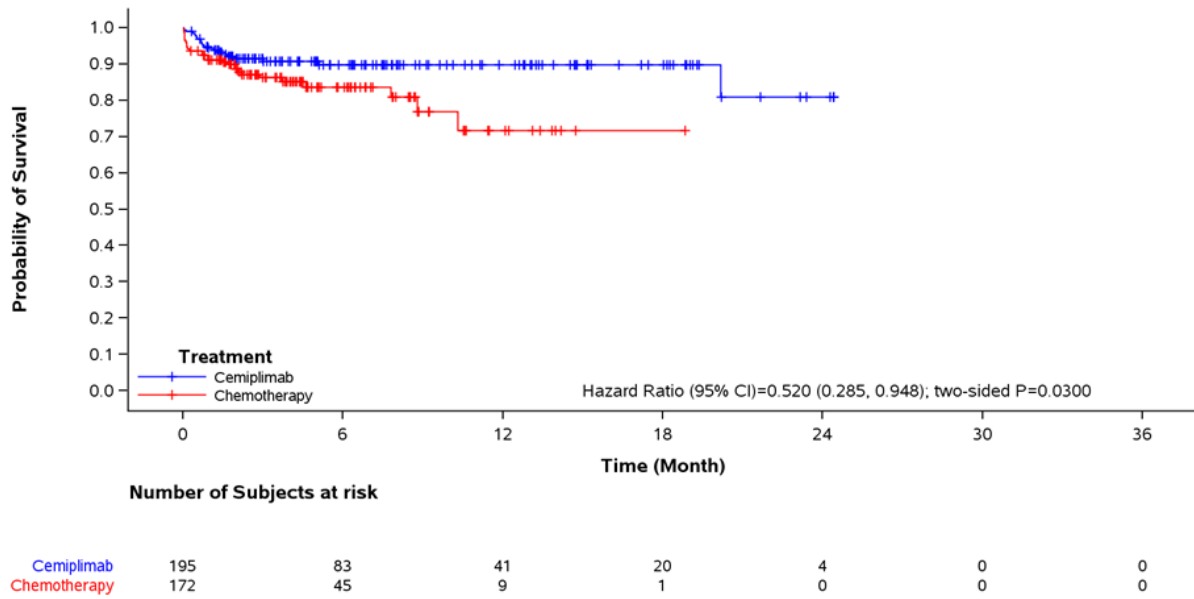


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Asthenie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

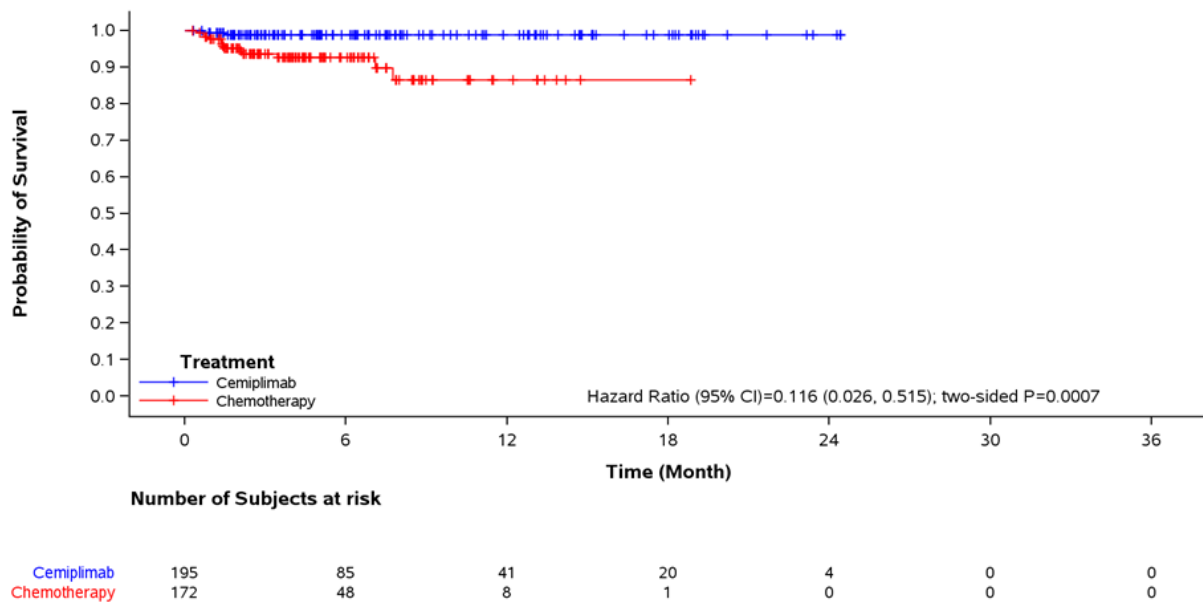


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE nach PT „Hyperglykämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/s  
Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
	2/195 (1,0)	NE [NE; NE]	17/172 (9,9)	NE [NE; NE]	0,09 [0,02; 0,40]	<b>0,0015</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
	9/195 (4,6)	NE [NE; NE]	10/172 (5,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,27; 1,64]	0,3739
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
	22/195 (11,3)	NE [NE; NE]	19/172 (11,0)	NE [12,3; NE]	0,79 [0,42; 1,48]	0,4583
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab. Datenschnitt 04. Januar 2021						

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
a: Kaplan-Meier-Schätzer b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx) CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2023b)						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Cemiplimab gegenüber CTx. Für die beiden übrigen SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-54).

Die Kaplan-Meier-Kurve zur SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ist in Abbildung 4-127 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den beiden SOC ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

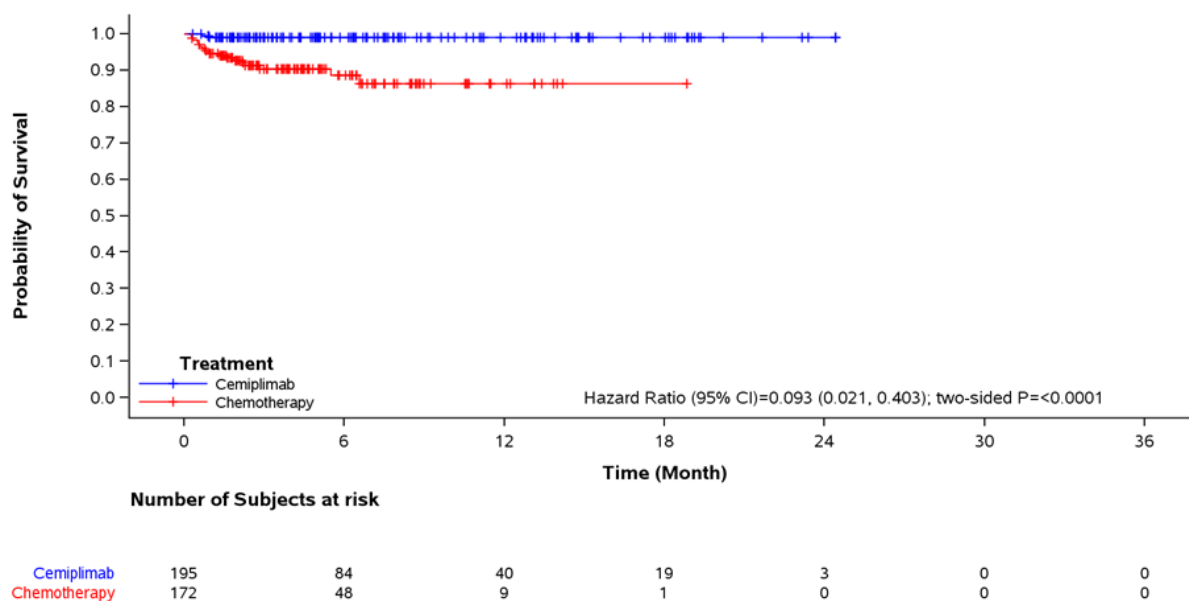


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021  
 p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anämie</b>						
	1/195 (0,5)	NE [NE; NE]	11/172 (6,4)	NE [NE; NE]	0,07 [0,01; 0,54]	<b>0,0110</b>
<p>Ein HR &lt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer            b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)            CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 trat lediglich für den PT „Anämie“ ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen fiel statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-55).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-128 dargestellt.



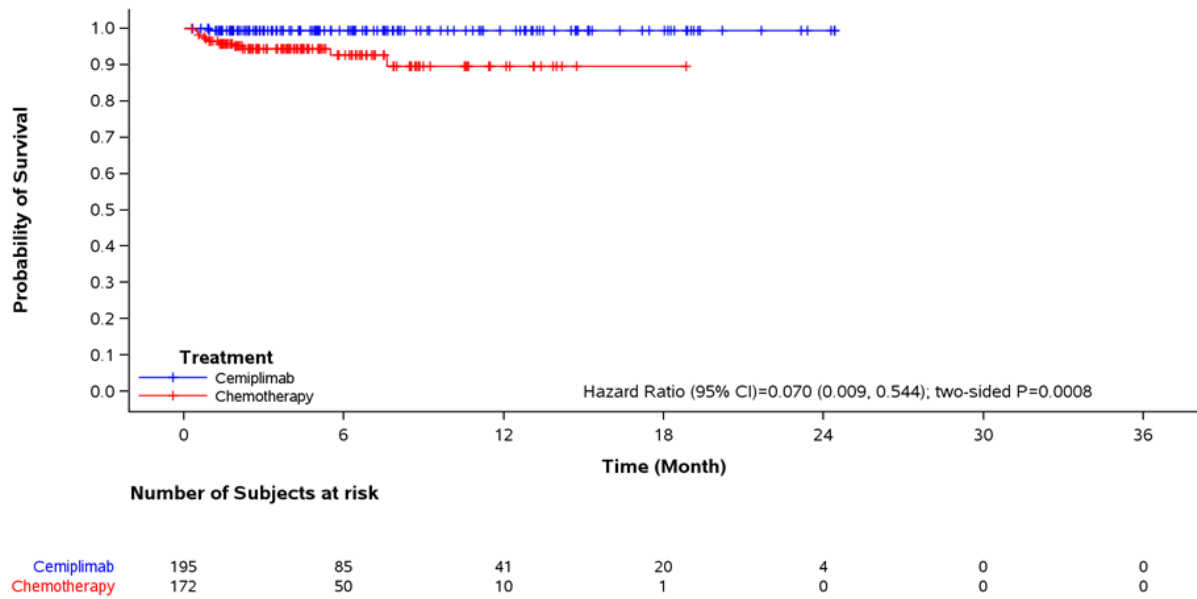


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , nach SOC aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>						
	24/195 (12,3)	NE [NE; NE]	60/172 (34,9)	NE [11,6; NE]	0,28 [0,17; 0,45]	< 0,0001
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
	17/195 (8,7)	NE [NE; NE]	19/172 (11,0)	NE [NE; NE]	0,59 [0,30; 1,15]	0,1218
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
	15/195 (7,7)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	1,35 [0,56; 3,25]	0,5011

SOC	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>						
	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	1/172 (0,6)	NE [NE; NE]	7,52 [0,96; 58,87]	0,0546
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>						
	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	18/172 (10,5)	NE [12,2; NE]	0,83 [0,44; 1,59]	0,5767
<b>Untersuchungen</b>						
	17/195 (8,7)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	1,47 [0,62; 3,46]	0,3802
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	12/172 (7,0)	NE [NE; NE]	0,79 [0,35; 1,75]	0,5542
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	4/172 (2,3)	NE [NE; NE]	2,27 [0,72; 7,14]	0,1608
Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.						
Datenschnitt 04. Januar 2021						
a: Kaplan-Meier-Schätzer						
b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)						
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se						
Quelle: (Regeneron 2023b)						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab gegenüber CTx. Für die übrigen SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Leber- und Gallenerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-56).

Die Kaplan-Meier-Kurve zur SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ist in Abbildung 4-129 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den sieben SOC ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen befinden sich in Anhang 4-G.

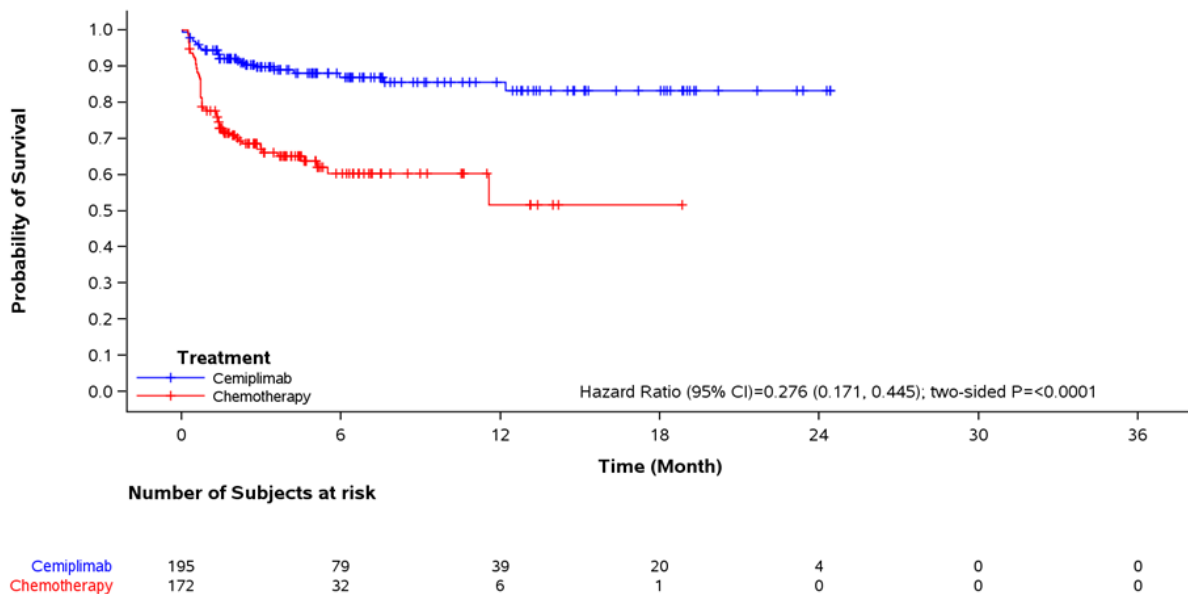


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , nach SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , nach PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Anämie</b>						
	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	51/172 (29,7)	NE [11,6; NE]	0,29 [0,17; 0,49]	<b>&lt; 0,0001</b>
<b>Neutropenie</b>						
	1/195 (0,5)	NE [NE; NE]	11/172 (6,4)	NE [NE; NE]	0,08 [0,00; 0,58]	<b>0,0133</b>

PT	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>Ein HR &lt; 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.            Datenschnitt 04. Januar 2021            a: Kaplan-Meier-Schätzer            b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)            CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NI: Nicht interpretierbar; PT: Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se            Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 trat lediglich für die PT „Anämie“ und „Neutropenie“ ein schweres UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , auf. Für beide PT fiel der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zugunsten von Cemiplimab aus (Tabelle 4-57).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-130 und Abbildung 4-131 dargestellt.

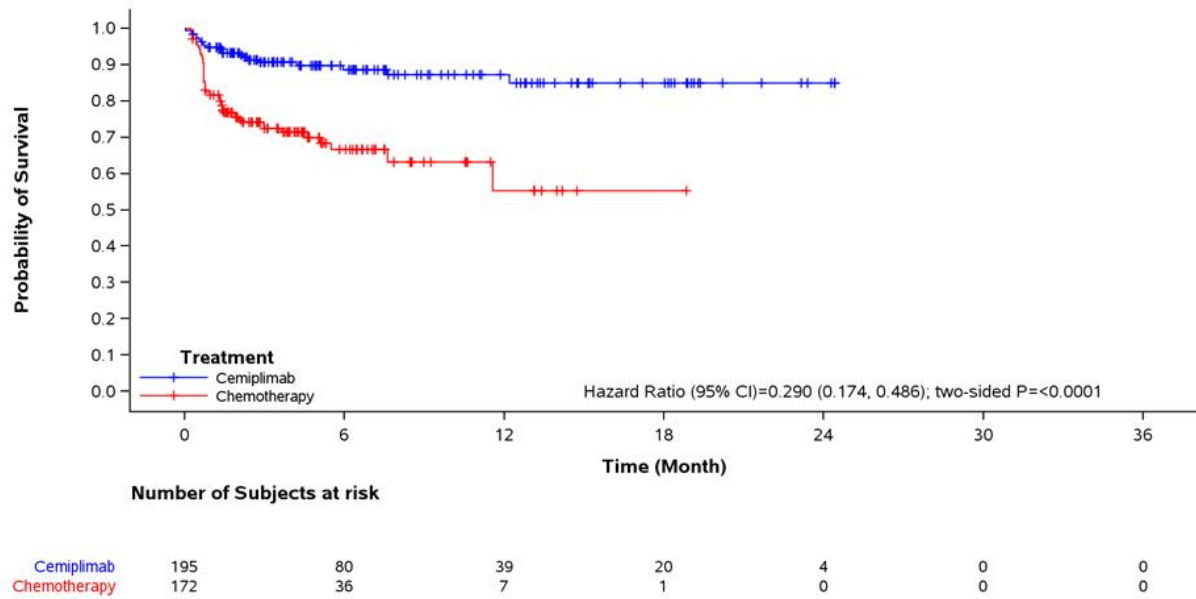


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , nach PT „Anämie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

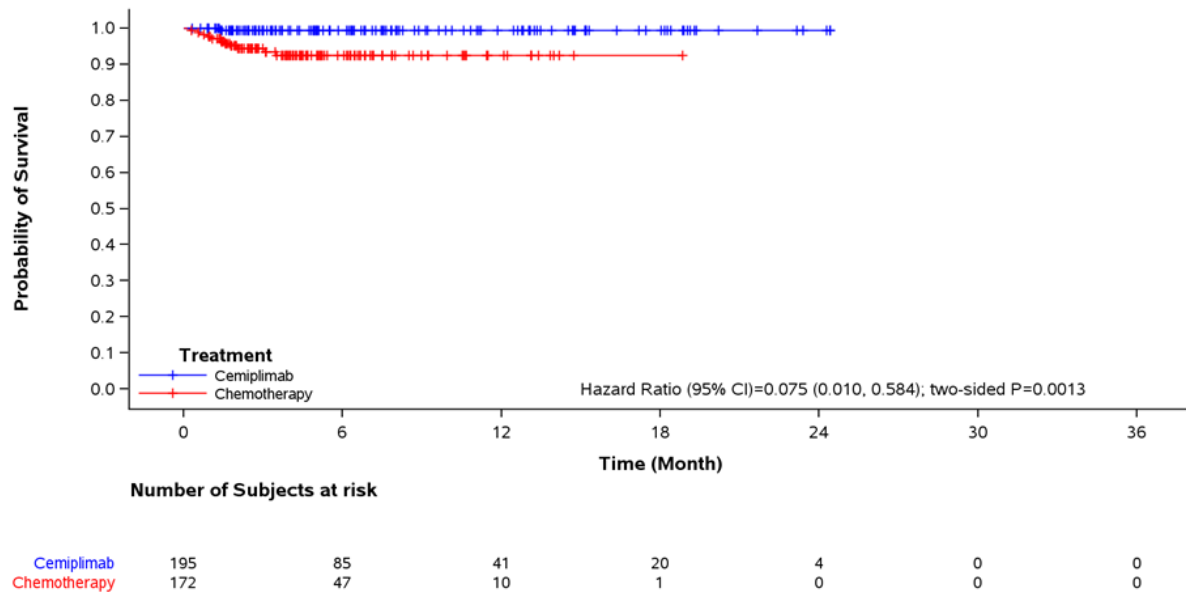


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , PT „Neutropenie“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); PT: Bevorzugter Begriff (*preferred term*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set;

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

SOC, n (%) PT, n (%)	Cemiplimab N=195	CTx N=172
Anzahl aller Patientinnen mit Ereignis, n (%)	20 (10,3)	8 (4,7)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>2 (1,2)</b>
Anämie	1 (0,5)	1 (0,6)
Disseminierte intravasale Koagulation	1 (0,5)	0
Neutropenie	0	1 (0,6)
Thrombozytopenie	0	1 (0,6)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>0</b>
Autoimmun-Perikarditis	1 (0,5)	0
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>0</b>
Hypothyreose	2 (1,0)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Kolitis	1 (0,5)	0
Divertikelperforation	0	1 (0,6)
Unspezifische Erkrankung des Pankreas	1 (0,5)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>SOC, n (%)</b> PT, n (%)	<b>Cemiplimab</b> N=195	<b>CTx</b> N=172
Chronische Pankreatitis	1 (0,5)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Unwohlsein	0	1 (0,6)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	1 (0,5)	0
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>7 (3,6)</b>	<b>0</b>
Autoimmunhepatitis	3 (1,5)	0
Immunvermittelte Hepatitis	2 (1,0)	0
Abnorme Leberfunktion	1 (0,5)	0
Hepatitis	1 (0,5)	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>4 (2,1)</b>	<b>0</b>
COVID-19-Pneumonie	1 (0,5)	0
Gastroenteritis	1 (0,5)	0
Beckenabszess	1 (0,5)	0
Peritonitis	1 (0,5)	0
Pneumonie	1 (0,5)	0
Pyomyositis	1 (0,5)	0
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Infusionsvermittelte Reaktion	0	1 (0,6)
Wirbelkompressionsfraktur	1 (0,5)	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>0</b>
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,5)	0
Amylase erhöht	1 (0,5)	0
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (0,5)	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Appetitverlust	1 (0,5)	1 (0,6)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>1 (0,6)</b>
Muskelschwäche	0	1 (0,6)
Polyarthrit	1 (0,5)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,2)</b>
Neurotoxizität	0	1 (0,6)
Transitorische ischämische Attacke	0	1 (0,6)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Agoraphobie	0	1 (0,6)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Nierenversagen	0	1 (0,6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>4 (2,1)</b>	<b>0</b>
Pneumonitis	4 (2,1)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,6)</b>
Tiefe Venenthrombose	0	1 (0,6)
Pro Patientin konnten mehrere UE, die zum Therapieabbruch führten, dokumentiert werden. Eine Patientin wurde bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer SOC / eines PT nur einmal gezählt.		
Datenschnitt 04. Januar 2021		
CTx: Chemotherapie; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; PT: Bevorzugter Begriff ( <i>preferred term</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse ( <i>system organ class</i> ); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se		

<b>SOC, n (%)</b> PT, n (%)	<b>Cemiplimab</b> N=195	<b>CTx</b> N=172
Quelle: (Regeneron 2023b)		

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 trat bei 20 Patientinnen (10,3 %) im Cemiplimab-Arm und acht Patientinnen (4,7 %) im CTx-Arm mindestens ein UE auf, das zum Therapieabbruch führte. Die Anzahl der zum Therapieabbruch führenden UE fiel in beiden Studienarmen niedrig aus. Am häufigsten betroffen waren die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ im Cemiplimab-Arm mit sieben Patientinnen (3,6 %) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ im CTx-Arm mit jeweils zwei Patientinnen (1,2 %). Bei vier Patientinnen (2,1 %) im Cemiplimab-Arm wurde „Pneumonitis“ in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ als Grund des Therapieabbruchs angegeben. In den übrigen SOC lag die Anzahl der zum Therapieabbruch führenden UE niedriger. Im CTx-Arm führte kein UE der einzelnen SOC bei mehr als einer Patientin (0,6 %) zum Therapieabbruch (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

<b>Cemiplimab</b>		<b>CTx</b>		<b>Cemiplimab vs. CTx</b>	
<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate)</b> <b>[95 %-KI]<sup>a</sup></b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate)</b> <b>[95 %-KI]<sup>a</sup></b>	<b>HR</b> <b>[95 %-KI]<sup>b</sup></b>	<b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>Immunvermittelte UE ≥ Grad 3</b>					
24/195 (12,3)	NE [NE; NE]	0/172 (0,0)	NE [NE; NE]	NI	
<b>Infusionsbezogene Reaktionen ≥ Grad 2</b>					
3/195 (1,5)	NE [NE; NE]	0/172 (0,0)	NE [NE; NE]	NI	
<b>Allergische Reaktionen ≥ Grad 2</b>					
1/195 (0,5)	NE [NE; NE]	0/172 (0,0)	NE [NE; NE]	NI	
Eine Patientin wurde bei mehrfachem Auftreten innerhalb einer UE-Kategorie nur einmal gezählt.					
Datenschnitt 04. Januar 2021					
a: Kaplan-Meier-Schätzer					
b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)					
CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); NI: Nicht interpretierbar;					
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set;					
UE: Unerwünschte/s Ereignis/se					
Quelle: (Regeneron 2023b)					



Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 wurden immunvermittelte UE  $\geq$  Grad 3 bei 24 Patientinnen (12,3 %) im Cemiplimab-Arm berichtet. Im CTx-Arm trat bei keiner Patientin ein UE von besonderem Interesse auf. Für „Immunvermittelte UE  $\geq$  Grad 3“ fiel der Unterschied zwischen den Studienarmen statistisch signifikant zuungunsten von Cemiplimab aus (p-Wert des zweiseitigen Log-Rank-Tests =  $< 0,0001$ ). Dies verdeutlicht die Cemiplimab-Spezifität dieser UE (Tabelle 4-59).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-132, Abbildung 4-133 und Abbildung 4-134 dargestellt.

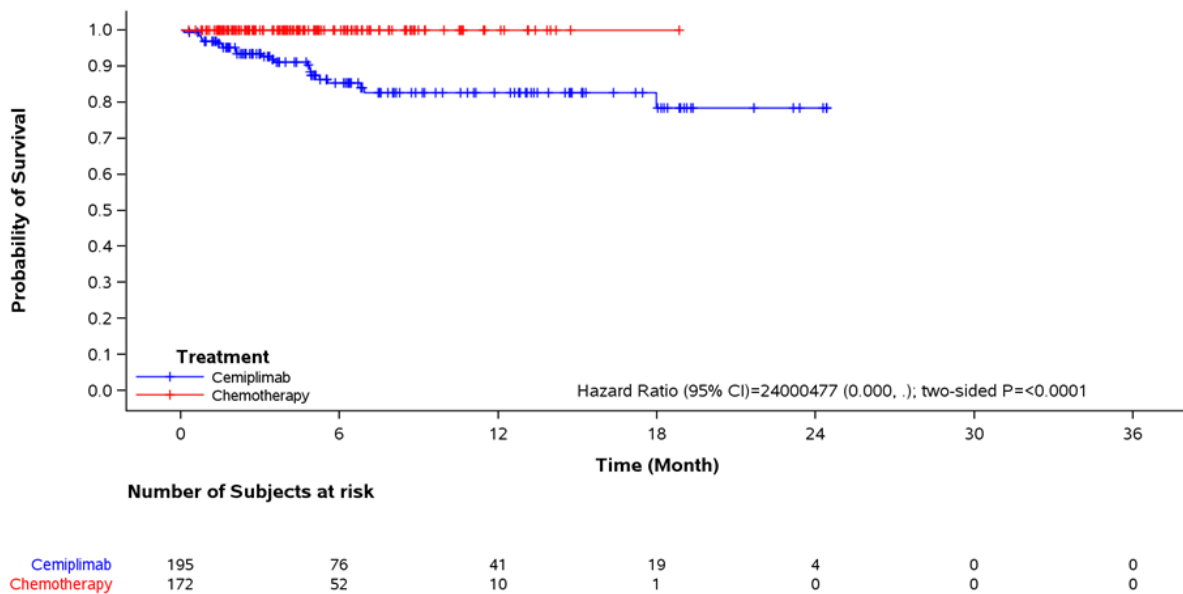


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Immunvermittelte UE  $\geq$  Grad 3“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

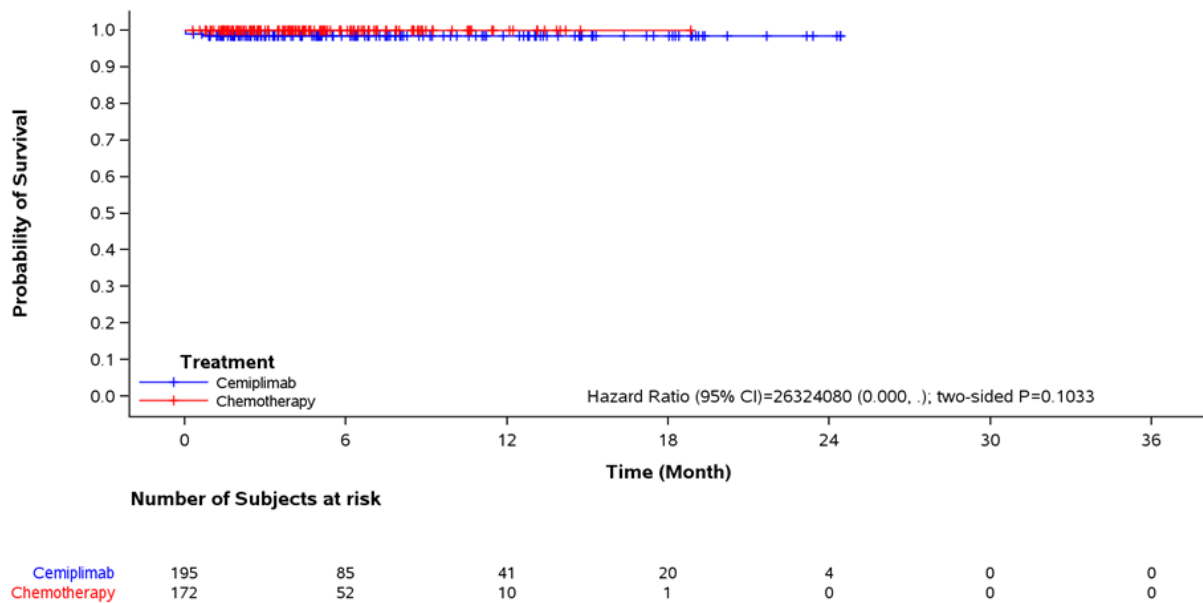


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Infusionsbezogene Reaktionen  $\geq$  Grad 2“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

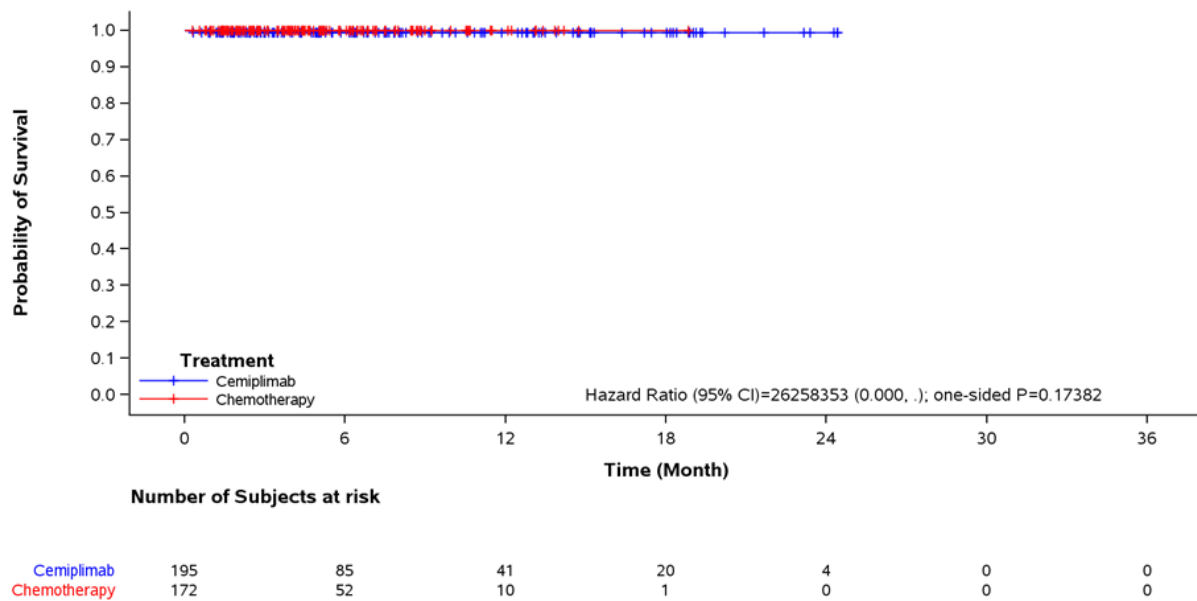


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE von besonderem Interesse „Allergische Reaktionen  $\geq$  Grad 2“, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Die nachfolgende Tabelle 4-60 stellt die Anzahl der Patientinnen mit UE dar, differenziert nach CTCAE-Schweregraden.

Tabelle 4-60: Anzahl der Patientinnen mit UE nach maximalem Schweregrad aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Endpunkt	CTCAE Schweregrad	Cemiplimab N=195 n (%)	CTx N=172 n (%)
UE gesamt	1	15 (7,7)	14 (8,1)
	2	64 (32,8)	51 (29,7)
	3	81 (41,5)	76 (44,2)
	4	10 (5,1)	10 (5,8)
	5	3 (1,5)	1 (0,6)
SUE	1	1 (0,5)	0
	2	9 (4,6)	10 (5,8)
	3	36 (18,5)	38 (22,1)
	4	7 (3,6)	3 (1,7)
	5	3 (1,5)	1 (0,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	CTCAE Schweregrad	Cemiplimab N=195 n (%)			CTx N=172 n (%)
UE von besonderem Interesse <sup>a</sup>	1	0	0	0	0
	2	0	3 (1,5)	1 (0,5)	0
	3	21 (10,8)	0	0	0
	4	3 (1,5)	0	0	0
	5	0	0	0	0

Datenschnitt 04. Januar 2021

a: Anzahl in den Spalten im Cemiplimab-Arm von links nach rechts: immunvermittelte UE, infusionsbezogene Reaktionen und allergische Reaktionen

CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); CTx: Chemotherapie; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023b)

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zum Datenschnitt vom 04. Januar 2022 dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>UE gesamt</b>					
175/195 (89,7)	0,6 [0,4; 0,7]	153/172 (89,0)	0,2 [0,1; 0,3]	0,69 [0,55; 0,86]	<b>0,0009</b>
<b>SUE</b>					
61/195 (31,3)	20,6 [13,8; NE]	52/172 (30,2)	NE [7,8; NE]	0,78 [0,53; 1,14]	0,2030
<b>Schwere UE<sup>c</sup></b>					
98/195 (50,3)	7,2 [4,7; 13,8]	88/172 (51,2)	3,6 [1,9; 11,6]	0,69 [0,52; 0,93]	<b>0,0157</b>
<b>UE, die zum Therapieabbruch führten</b>					
21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	8/172 (4,7)	NE [NE; NE]	1,59 [0,69; 3,67]	0,2818

Ein HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Cemiplimab.

Datenschnitt 04. Januar 2022

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

b: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx).

c: Schwere UE entsprechen CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ); CTx: Chemotherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2023b)					

Zum Datenschnitt 04. Januar 2022 ergaben sich für die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses keine nennenswerten Unterschiede gegenüber den Ergebnissen zum Datenschnitt 04. Januar 2021 (Tabelle 4-51). Die statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Cemiplimab in den Kategorien „UE gesamt“ und „Schwere UE“ bestätigten sich ebenso wie die statistisch nicht signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen für die Kategorien „SUE“ und „UE, die zum Therapieabbruch führten“ (Tabelle 4-61).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-135, Abbildung 4-136, Abbildung 4-137 und Abbildung 4-138 dargestellt.

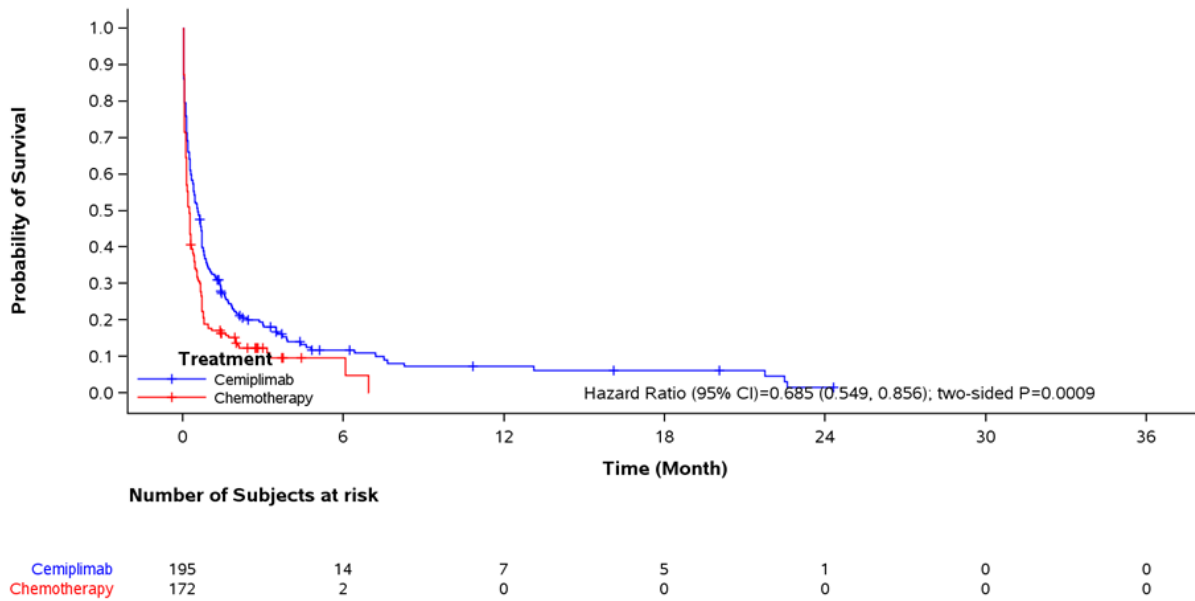


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

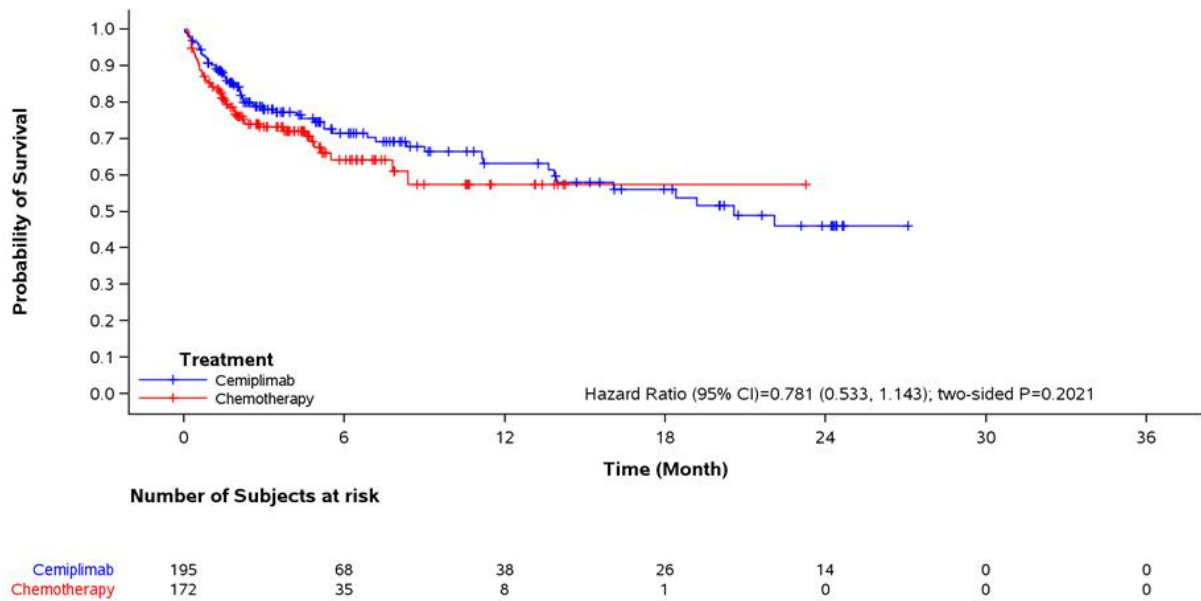


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) –

Datenschnitt 04. Januar 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

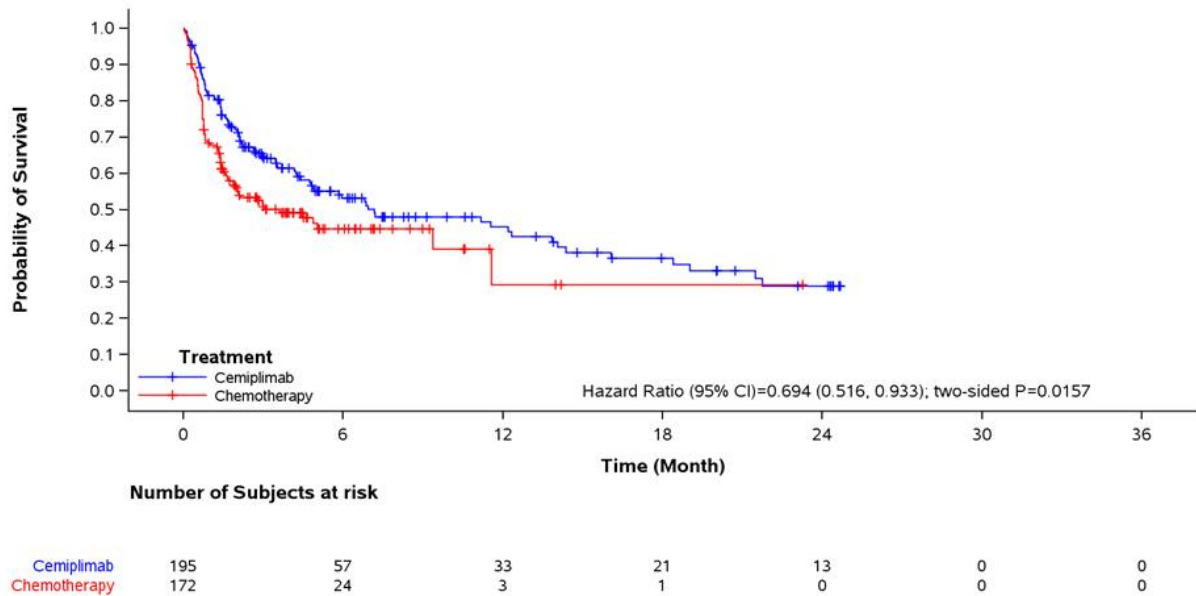


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)



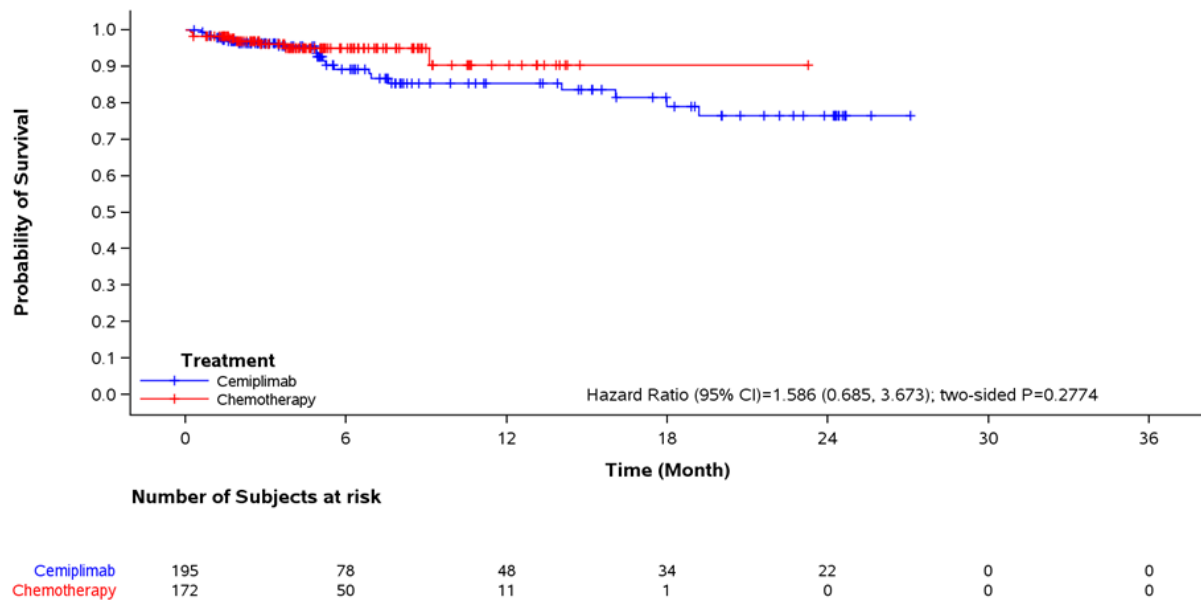


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, aus RCT (Studie 2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2022

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

Die Ergebnisse der UE von besonderem Interesse, „Immunvermittelte UE  $\geq$  Grad 3“, „Infusionsbezogene Reaktionen  $\geq$  Grad 2“ und „Allergische Reaktionen  $\geq$  Grad 2“, zum Datenschnitt 04. Januar 2022 unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen zum Datenschnitt 04. Januar 2021 (Tabelle 4-59) und werden somit an dieser Stelle nicht noch einmal präsentiert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-62: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie R2810-ONC-1676)

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe <sup>a</sup>	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
●	●	●	●	●	●	●○	●	○
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
●	●	●	●	●	●	●○	●	○
<b>EORTC QLQ-C30<sup>b</sup></b>								
○	○	○	○	○	○	○	○	○
<b>Nebenwirkungen - UE gesamt</b>								
○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
<b>Nebenwirkungen SUE</b>								
○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
<b>Nebenwirkungen - schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad ≥ 3</b>								
○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
<b>Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten</b>								
○	n.d.	○	○	n.d.	○	○	n.d.	n.d.
<p>a: Subgruppenanalyse a priori geplant; aufgrund des Ausschlusses von Gemcitabin post-hoc durchgeführt.  b: Es werden die Ergebnisse aller Items dargestellt.</p> <p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem (<i>interactive web response system</i>); n.d.: nicht durchgeführt; 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</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>								

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-63 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-63: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>								
p=0,3143	p=0,9051	p=0,6927	p=0,9571	<b>p=0,0278</b>	p=0,0791	p=0,8592	p=0,1965	p=0,1807
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>								
p=0,0911	p=0,1721	p=0,5576	p=0,2068	p=0,1121	p=0,0514	p=0,6165	p=0,6795	p=0,1953
<b>Nebenwirkungen - UE gesamt</b>								
p=0,7602	k.A.	p=0,6428	p=0,6624	k.A.	p=0,2116	p=0,5743	k.A.	k.A.
<b>Nebenwirkungen – SUE</b>								
p=0,9524	k.A.	p=0,1522	p=0,7635	k.A.	0,6747	<b>p=0,0334</b>	k.A.	k.A.
<b>Nebenwirkungen - schwere UE, entsprechend CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></b>								
p=0,3298	k.A.	p=0,5759	p=0,9212	k.A.	p=0,5992	p=0,6713	k.A.	k.A.
<b>Nebenwirkungen – UE, die zum Therapieabbruch führten</b>								
p=0,1450	k.A.	p=0,4645	p=0,4039	k.A.	p=0,2920	p=0,4776	k.A.	k.A.
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse ( <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ); CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ); k.A.: keine Angabe; 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 Quelle: (Regeneron 2023b)								

Tabelle 4-64: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue</b>								
p=0,9976	p=8782	p=0,5024	p=0,3689	p=0,8645	p=0,7872	p=0,3408	p=0,3245	<b>p=0,0384</b>
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerz</b>								
p=0,2921	p=0,8093	p=0,7187	p=0,4626	p=0,4170	p=0,9764	p=0,7742	p=0,3311	p=0,8943
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen</b>								
p=0,6988	p=0,2980	p=0,1803	p=0,6715	p=0,3640	p=0,6974	p=0,9614	p=0,6203	p=0,6792

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe</b>								
p=0,5243	p=0,2664	p=0,6779	p=0,9186	p=0,9245	p=0,9262	p=0,7559	p=0,2433	p=0,2010
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit</b>								
p=0,8813	p=0,5398	p=0,3597	p=0,5788	p=0,4897	p=0,1278	p=0,7970	p=0,2148	p=0,8423
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust</b>								
p=0,6054	p=0,4887	p=0,3328	p=0,6338	p=0,9764	p=0,4820	p=0,9768	p=0,1698	p=0,1965
<b>EORTC QLQ-C30 - Obstipation</b>								
p=0,5568	p=0,9910	p=0,2239	p=0,0606	p=0,6370	p=0,6124	p=0,4653	p=0,3904	p=0,6921
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhoe</b>								
p=0,4362	p=0,2385	p=0,8743	p=0,2033	p=0,8898	p=0,3702	p=0,9691	p=0,7066	p=0,8681
<b>EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme</b>								
p=0,1290	p=0,5794	p=0,3568	p=0,5976	p=0,3306	p=0,4563	p=0,7622	p=0,8880	p=0,2908
<b>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion</b>								
p=0,2015	p=0,5807	p=0,9900	p=0,6621	p=0,3336	p=0,4614	p=0,8645	p=0,9695	p=0,8507
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion</b>								
p=0,0673	p=0,2035	p=0,3968	p=0,6142	p=0,9391	p=0,5144	p=0,1246	p=0,8278	p=0,3276
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion</b>								
p=0,1144	p=0,1109	p=0,4154	p=0,7789	p=0,2646	p=0,4183	p=0,5396	p=0,9320	p=0,4904
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion</b>								
p=0,7909	p=0,3461	p=0,9171	p=0,7205	p=0,0919	p=0,0549	p=0,6010	p=0,6526	p=0,5791
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion</b>								
p=0,8654	<b>p=0,0392</b>	<b>p=0,0439</b>	<b>p=0,0017</b>	p=0,6009	p=0,5388	p=0,3038	p=0,0866	p=0,3140
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>								
p=0,1505	p=0,1530	p=0,3505	p=0,0911	p=0,6614	p=0,5342	p=0,9081	p=0,9727	p=0,5014
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue</b>								
p=0,4092	p=0,5220	p=0,9618	p=0,8403	p=0,1331	p=0,4438	p=0,7059	p=0,2054	p=0,6200
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerz</b>								
<b>p=0,0398</b>	p=0,5000	p=0,9577	p=0,8962	p=0,4265	p=0,5876	p=0,8147	<b>p=0,0216</b>	p=0,5518
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen</b>								
p=0,3826	p=0,4475	p=0,4607	p=0,8637	p=0,5826	p=0,6356	p=0,1122	p=0,6819	p=0,7081
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe</b>								
p=0,5912	p=0,5740	p=0,9751	p=0,6107	p=0,9183	p=0,8628	p=0,7976	p=0,5117	p=0,1072
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit</b>								
p=0,8955	p=0,3474	p=0,7967	p=0,6878	p=0,1695	p=0,9694	p=0,8903	p=0,4683	p=0,4860
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust</b>								
p=0,8870	p=0,8566	p=0,7230	p=0,6387	p=0,4242	p=0,1339	p=0,7712	p=0,8233	p=0,0678
<b>EORTC QLQ-C30 - Obstipation</b>								
p=0,2425	p=0,2293	p=0,5256	p=0,1014	p=0,3712	p=0,1043	p=0,3967	p=0,6599	p=0,2364
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhoe</b>								
p=0,8034	p=0,3908	p=0,5522	p=0,1226	p=0,5185	p=0,5996	p=0,1702	p=0,5111	p=0,2877
<b>EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme</b>								
p=0,9234	p=0,9970	p=0,4689	p=0,1088	p=0,3678	p=0,9363	p=0,1886	p=0,8485	p=0,5419
<b>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion</b>								
p=0,6314	p=0,9234	p=0,8727	p=0,9111	p=0,7913	p=0,1211	p=0,6239	p=0,9547	p=0,4138
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion</b>								
p=0,4287	p=0,9789	p=0,9973	p=0,2927	p=0,9583	p=0,6756	p=0,9181	p=0,5664	p=0,9136
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion</b>								
p=0,2230	p=0,1308	<b>p=0,0192</b>	<b>p=0,0181</b>	p=0,4440	p=0,2141	p=0,8358	p=0,1282	p=0,3884
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion</b>								
p=0,2397	p=0,2208	p=0,5209	p=0,9873	p=0,4632	p=0,3403	p=0,1250	p=0,8896	p=0,8723
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion</b>								
p=0,6678	p=0,3682	p=0,1787	p=0,1882	p=0,2605	p=0,6030	p=0,0951	p=0,3288	p=0,4283
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>								
p=0,9207	p=0,4281	p=0,4246	<b>p=0,0072</b>	p=0,4006	p=0,2974	p=0,9025	p=0,4513	p=0,4846

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)								

Tabelle 4-66: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue</b>								
p=0,9764	p=0,4467	p=0,8809	p=0,8085	p=0,8468	p=0,1305	p=0,8266	p=0,5771	p=0,3137
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerz</b>								
p=0,8391	p=0,8388	p=0,9878	p=0,9854	p=0,8681	p=0,2384	p=0,9939	p=0,9342	p=0,4448
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen</b>								
p=0,4020	p=0,9294	p=0,1690	p=0,1901	p=0,2979	p=0,1806	p=0,9643	p=0,5662	p=0,4178
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe</b>								
p=0,5622	p=0,0547	p=0,2449	p=0,7042	p=0,6599	p=0,7084	p=0,7937	p=0,4857	p=0,6881
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit</b>								
p=0,9884	p=0,1528	p=0,9827	p=0,8798	p=0,4472	p=0,1091	p=0,9882	p=0,6915	p=0,2469
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust</b>								
p=0,9897	p=0,3454	p=0,8338	p=0,3949	p=0,6819	p=0,1521	p=0,9995	p=0,4436	p=0,1348
<b>EORTC QLQ-C30 - Obstipation</b>								
p=0,8369	p=0,2860	p=0,5403	p=0,5243	p=0,9981	p=0,1766	p=0,1248	p=0,6431	p=0,7278
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhoe</b>								
p=0,7572	p=0,5639	p=0,6155	p=0,3343	p=0,6996	p=0,9963	p=0,3236	p=0,5642	p=0,5737
<b>EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme</b>								
p=0,9885	p=0,6672	p=0,8493	p=0,4472	p=0,1098	p=0,6905	p=0,5780	p=0,6235	p=0,6048
<b>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion</b>								
p=0,7586	p=0,4025	p=0,9402	p=0,9894	p=0,9213	p=0,5950	p=1,0000	p=0,0615	p=0,7445
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion</b>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
p=0,9976	<b>p=0,0374</b>	p=0,3916	p=0,0693	p=0,6651	p=0,4314	p=0,5507	p=0,3234	p=0,2522
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion</b>								
p=0,7142	p=0,6089	p=0,1777	p=0,6600	p=0,9389	p=0,9004	p=0,9037	p=0,3539	p=0,7068
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion</b>								
p=0,8186	p=0,6388	p=0,9245	p=0,1861	<b>p=0,0490</b>	p=0,7422	p=0,6074	p=0,8159	p=0,8492
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion</b>								
p=0,5378	<b>p=0,0372</b>	p=0,0791	p=0,7625	p=0,4429	p=0,7918	p=0,7883	<b>p=0,0352</b>	p=0,8605
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>								
p=0,1006	p=0,1498	p=0,4603	p=0,3593	p=0,9148	p=0,5302	p=0,8935	p=0,2253	p=0,5430
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> )								
Quelle: (Regeneron 2023b)								

Tabelle 4-67: Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 je Endpunkt für Studie R2810-ONC-1676 und Subgruppenmerkmale

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 – Erschöpfung / Fatigue</b>								
p=0,6794	p=0,8942	p=0,6578	p=0,0565	p=0,0534	p=0,4700	p=0,7151	p=0,2056	p=0,0783
<b>EORTC QLQ-C30 - Schmerz</b>								
p=0,5831	p=0,9529	p=0,7269	p=0,4050	p=0,7870	p=0,3699	p=0,3201	p=0,5097	p=0,2711
<b>EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen</b>								
p=0,2043	p=0,2844	p=0,6100	p=0,5227	p=0,6475	p=0,5618	p=0,1972	p=0,6642	p=0,8391
<b>EORTC QLQ-C30 - Dyspnoe</b>								
p=0,5135	p=0,9044	p=0,7410	p=0,8182	p=0,3798	p=0,6705	p=0,9467	p=0,5947	p=0,6408
<b>EORTC QLQ-C30 - Schlaflosigkeit</b>								
p=0,7449	<b>p=0,0433</b>	p=0,1762	p=0,1808	p=0,9778	p=0,2648	p=0,4819	p=0,3989	p=0,7553
<b>EORTC QLQ-C30 - Appetitverlust</b>								
p=0,9192	p=0,6012	p=0,9347	p=0,3749	p=0,0883	p=0,4676	p=0,4671	p=0,4145	p=0,2659



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Altersgruppe	Abstammung	Geografische Region	Histologie	Vorherige Bevacizumab-Therapie	ECOG-PS	CTx nach ärztlicher Maßgabe	Vorherige systemische Therapielinien	PD-L1-Status
<b>EORTC QLQ-C30 - Obstipation</b>								
p=0,2130	p=0,8976	p=0,8402	p=0,5693	p=0,2418	<b>p=0,0316</b>	p=0,1880	p=0,3110	p=0,4939
<b>EORTC QLQ-C30 - Diarrhoe</b>								
p=0,7747	p=0,1823	p=0,6511	p=0,1606	p=0,3118	p=0,7864	<b>p=0,0330</b>	p=0,6156	p=0,2953
<b>EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Probleme</b>								
p=0,7639	p=0,3789	p=0,8973	p=0,5643	p=0,7239	p=0,9097	p=0,2669	p=0,1914	p=0,4500
<b>EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion</b>								
p=0,9345	p=0,6278	p=0,2082	p=0,7558	p=0,2663	p=0,6082	p=0,3632	p=0,5165	p=0,4294
<b>EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion</b>								
p=0,3381	p=0,2936	p=0,8483	p=0,8385	p=0,4155	p=0,4563	p=0,5585	p=0,0653	<b>p=0,0496</b>
<b>EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion</b>								
p=0,8355	p=0,3561	p=0,7082	p=0,3016	p=0,1898	p=0,4511	p=0,8569	p=0,4679	p=0,0657
<b>EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion</b>								
p=0,4269	p=0,9652	p=0,2004	p=0,5556	p=0,8188	p=0,6422	p=0,1210	p=0,5404	p=0,7570
<b>EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion</b>								
p=0,4103	p=0,1449	p=0,3160	p=0,5910	p=0,1153	p=0,8280	p=0,8703	p=0,0642	p=0,0749
<b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität</b>								
p=0,4200	p=0,5014	p=0,0518	p=0,2642	p=0,3226	p=0,1299	p=0,5081	p=0,7796	p=0,7396
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; IWRS: Interaktives webbasiertes Dialogsystem ( <i>interactive web response system</i> )								
Quelle: (Regeneron 2023b)								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktions-p-Wert je Endpunkt dargestellt. Eine endpunktübergreifende Effektmodifikation konnte nicht festgestellt werden.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS - RCT

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	119/196 (60,7)	12,7 [8,9; 15,2]	131/183 (71,6)	8,0 [7,0; 9,7]	0,68 [0,53; 0,87] <sup>c</sup> <b>0,0026<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend
<b>Vorherige Bevacizumab-Behandlung</b>						
Ja	49/89 (55,1)	15,3 [8,1; 20,4]	60/85 (70,6)	6,7 [4,5; 8,7]	0,50 [0,34; 0,73] <sup>d</sup> <b>0,0004<sup>d</sup></b>	<b>0,0278</b>
Nein	70/107 (65,4)	12,3 [6,6; 14,6]	71/98 (72,4)	9,4 [7,7; 11,8]	0,86 [0,61; 1,19] <sup>d</sup> 0,3529 <sup>d</sup>	

a: Kaplan-Meier-Schätzer.

b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.

c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)

d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)

CTx: Chemotherapie; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023b)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für den Endpunkt OS eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Vorherige Bevacizumab-Behandlung“ (p=0,0278). Die Effektschätzer in den Subgruppenaus-

prägungen „Ja“ und „Nein“ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers in der Subgruppenausprägung „Nein“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Ja“ (Tabelle 4-68). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt. Die Ergebnisse befinden sich in Anhang 4-G.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS zur Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung“ sind in Abbildung 4-139 und Abbildung 4-140 dargestellt.

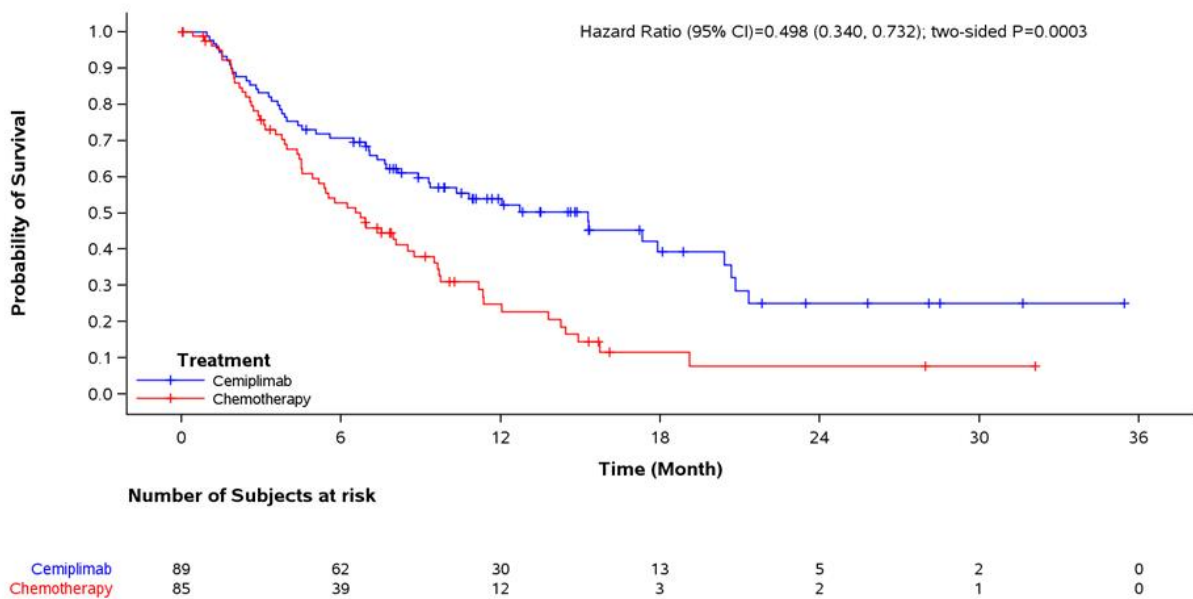


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

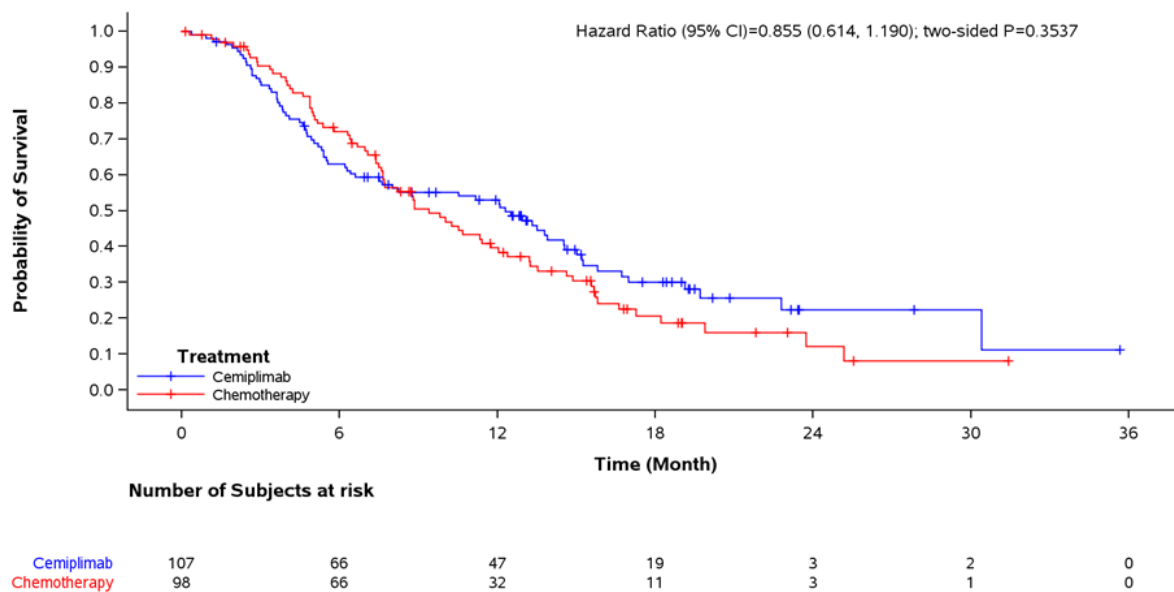


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); FAS: Full Analysis Set; OS: Gesamtüberleben (*overall survival*);

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS - RCT

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für den Endpunkt PFS zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	77/196 (39,3)	4,2 [2,9; 5,7]	42/183 (23,0)	7,3 [5,9; 14,7]	1,64 [1,12; 2,40] <sup>c</sup> <b>0,0110<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend
<b>PD-L1-Status (%)</b>						
Unbekannt	39/105 (37,1)	4,3 [2,8; 6,0]	18/103 (17,5)	14,7 [NE; NE]	2,45 [1,40; 4,30] <sup>d</sup> <b>0,0017<sup>d</sup></b>	<b>0,0384</b>
< 1	5/29 (17,2)	NE [2,8; NE]	9/30 (30,0)	5,9 [1,6; NE]	0,56 [0,19; 1,67] <sup>d</sup> 0,2980 <sup>d</sup>	
$\geq 1$	33/62 (53,2)	3,0 [1,8; 4,2]	15/50 (30,0)	4,3 [1,6; 7,3]	1,20 [0,64; 2,25] <sup>d</sup> 0,5669 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „PD-L1-Status (%)“ ( $p=0,0384$ ). Die Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Unbekannt“ und „ $\geq 1$ “ sind gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „< 1“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers in der Subgruppenausprägung „ $\geq 1$ “ schließt jedoch die 1 mit ein. Die 95 %-KI der Subgruppenausprägungen „Unbekannt“ und „ $\geq 1$ “ überschneiden sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „< 1“ (Tabelle 4-69). Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Erschöpfung / Fatigue“ des EORTCQLQ-C30 zur Subgruppe „PD-L1-Status (%)“ sind in Abbildung 4-141, Abbildung 4-142 und Abbildung 4-143 dargestellt.

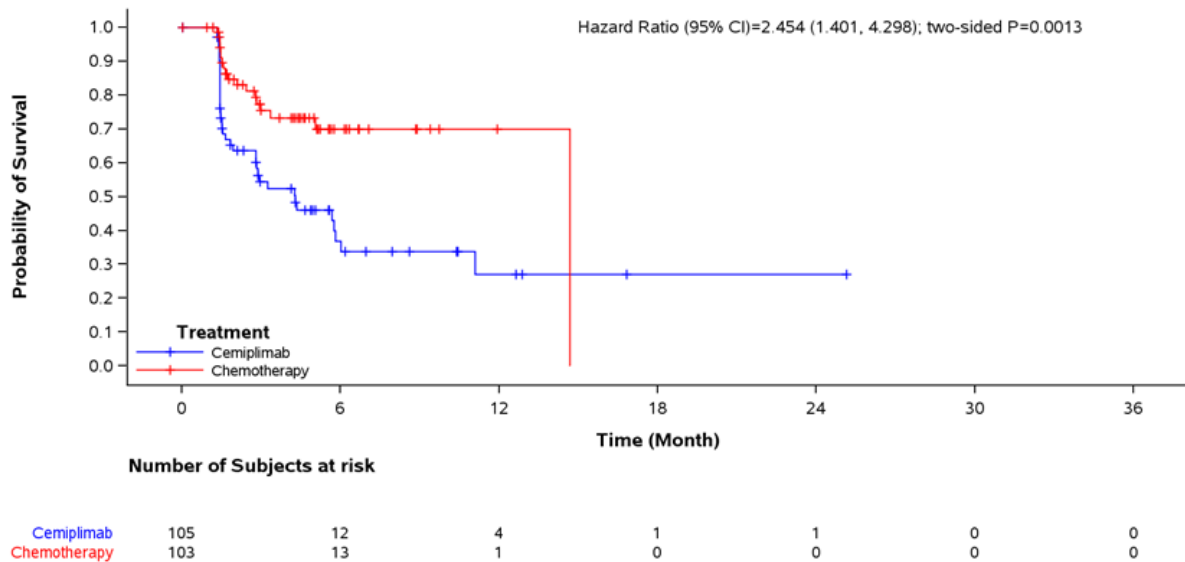


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): Unbekannt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

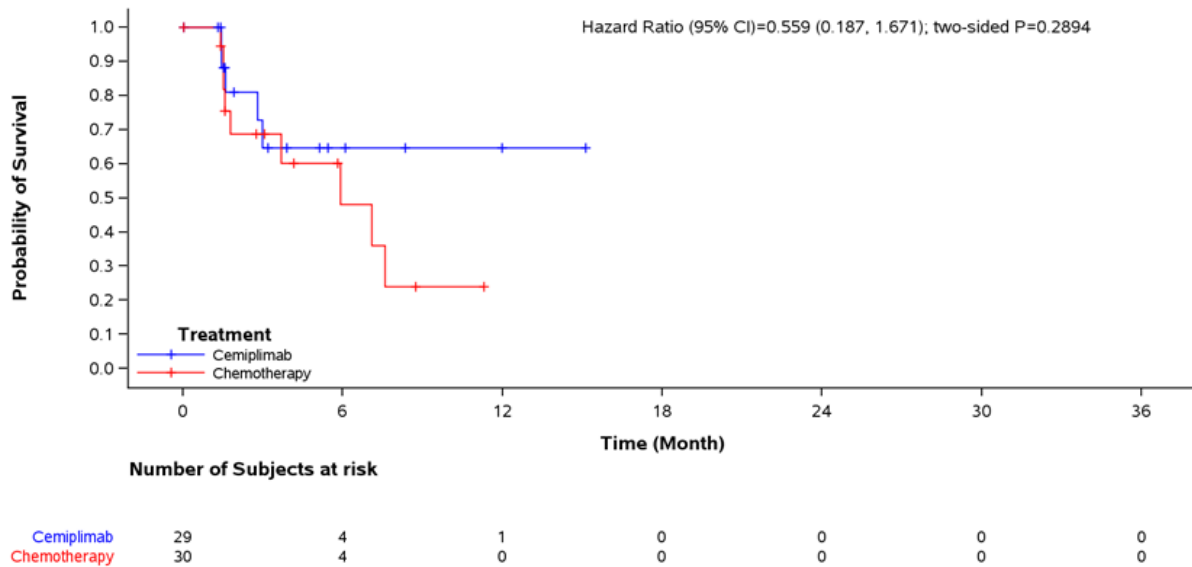


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, Subgruppe „PD-L1-Status (%):  $< 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

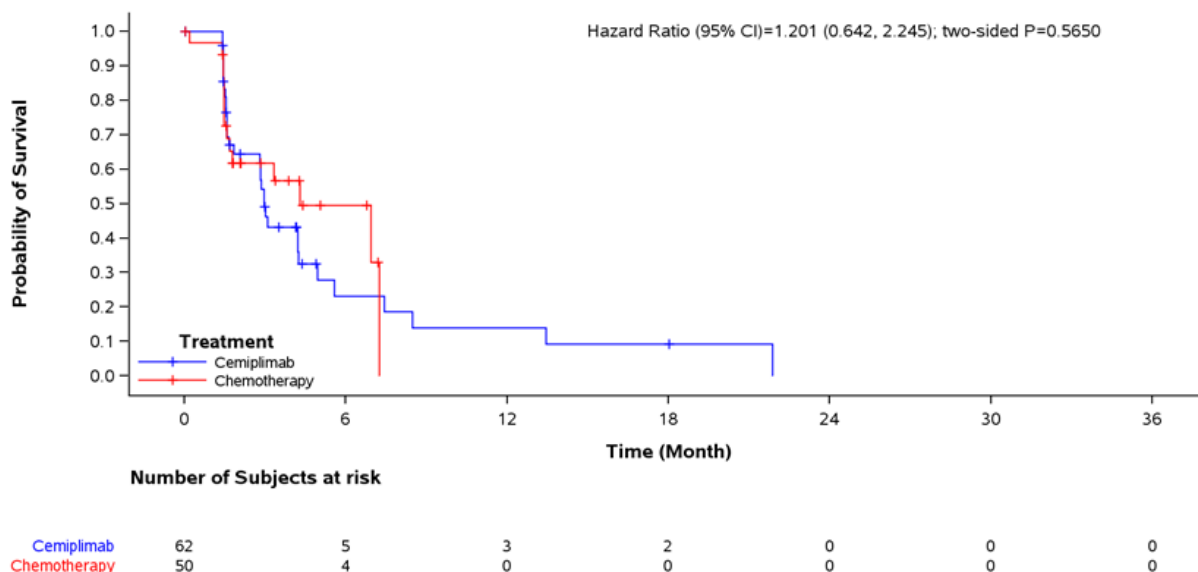


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Erschöpfung / Fatigue“, „Subgruppe PD-L1-Status (%):  $\geq 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	85/196 (43,4)	4,3 [2,9; 5,8]	91/183 (49,7)	2,8 [1,8; 2,9]	0,63 [0,47; 0,86] <sup>c</sup> <b>0,0034<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend



Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<b>Altersgruppe (Jahre)</b>						
< 65	78/180 (43,3)	4,3 [2,9;5,7]	79/163 (48,5)	2,8 [1,9; 3,0]	0,68 [0,49; 0,93] <sup>d</sup> <b>0,0165<sup>d</sup></b>	<b>0,0398</b>
≥ 65	7/16 (43,8)	8,7 [1,5; NE]	12/20 (60,0)	1,7 [1,5; 1,8]	0,30 [0,11; 0,82] <sup>d</sup> <b>0,0194<sup>d</sup></b>	
<b>Vorherige systemische Therapielinien</b>						
1	56/117 (47,9)	4,2 [1,8; 5,7]	49/97 (50,5)	2,9 [2,1; 4,2]	0,82 [0,56; 1,21] <sup>d</sup> 0,3174 <sup>d</sup>	<b>0,0216</b>
> 1	28/77 (36,4)	5,5 [2,9; NE]	42/86 (48,8)	1,8 [1,6; 2,8]	0,40 [0,25; 0,65] <sup>d</sup> <b>0,0002<sup>d</sup></b>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); NRI: Non-Responder-Imputation; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Altersgruppe (Jahre)“ ( $p=0,0398$ ) und „Vorherige systemische Therapielinien“ ( $p=0,0216$ ). Für das subgruppenbildende Merkmal „Altersgruppe (Jahre)“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Für das subgruppenbildende Merkmal „Vorherige systemische Therapielinien“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen ebenfalls gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „1“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „> 1“ (Tabelle 4-70). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Schmerz“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Altersgruppe (Jahre)“ und „Vorherige systemische Therapielinien“ sind in Abbildung 4-144, Abbildung 4-145, Abbildung 4-146 und Abbildung 4-147 dargestellt.

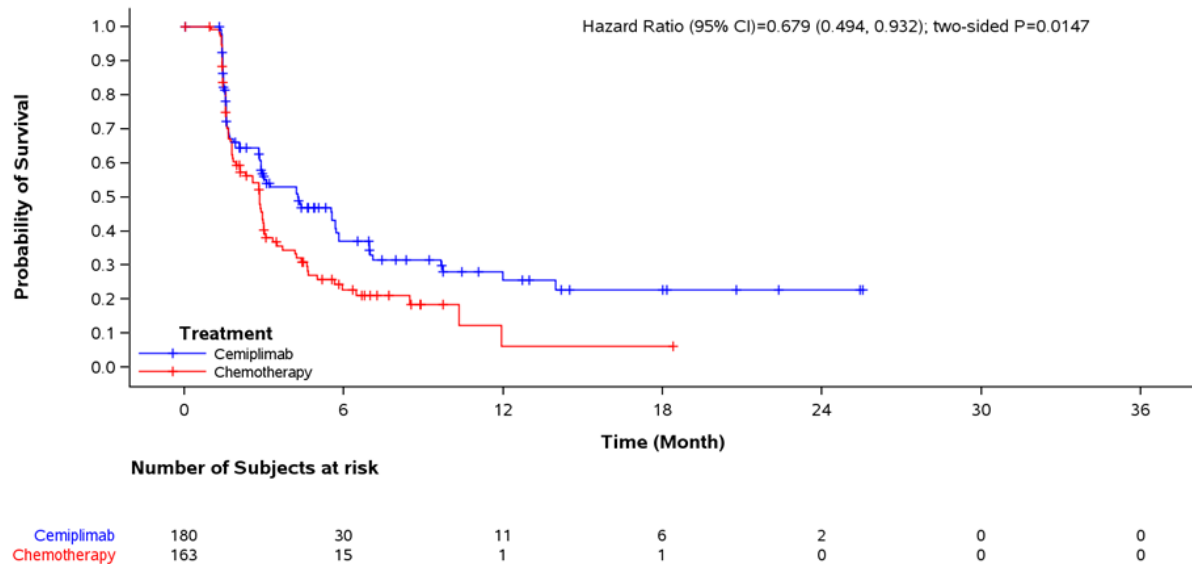


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre):  $< 65$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

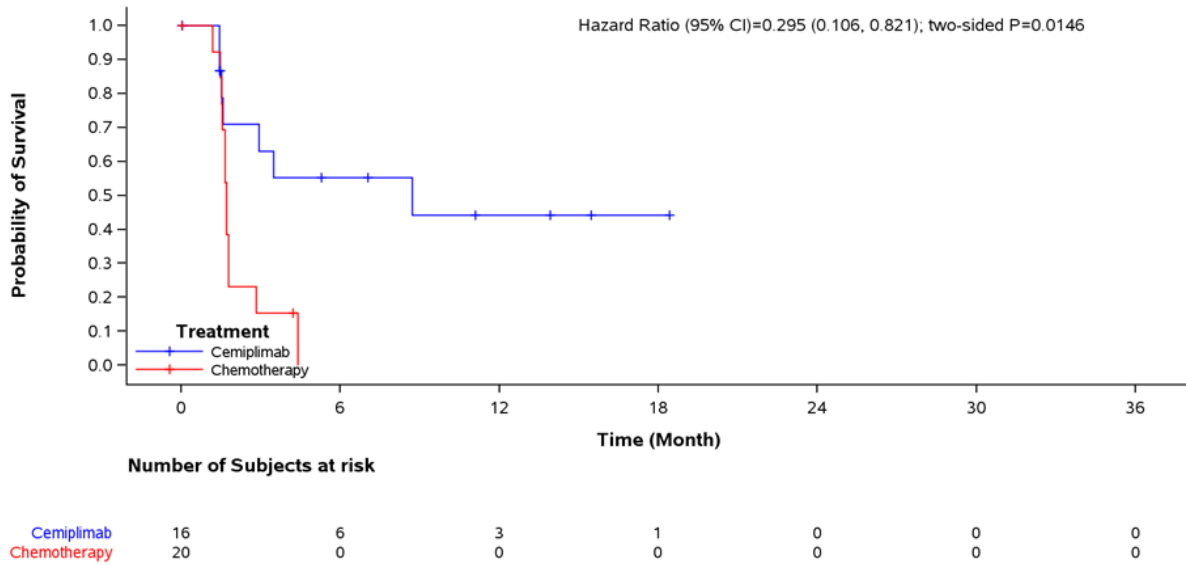


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Altersgruppe (Jahre):  $\geq 65$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

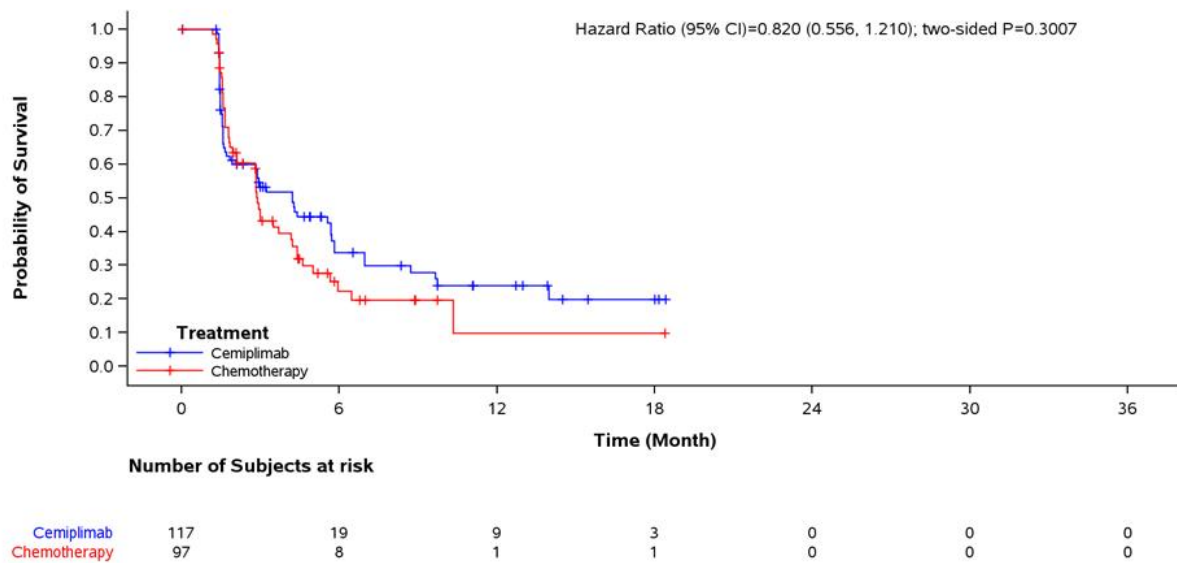


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

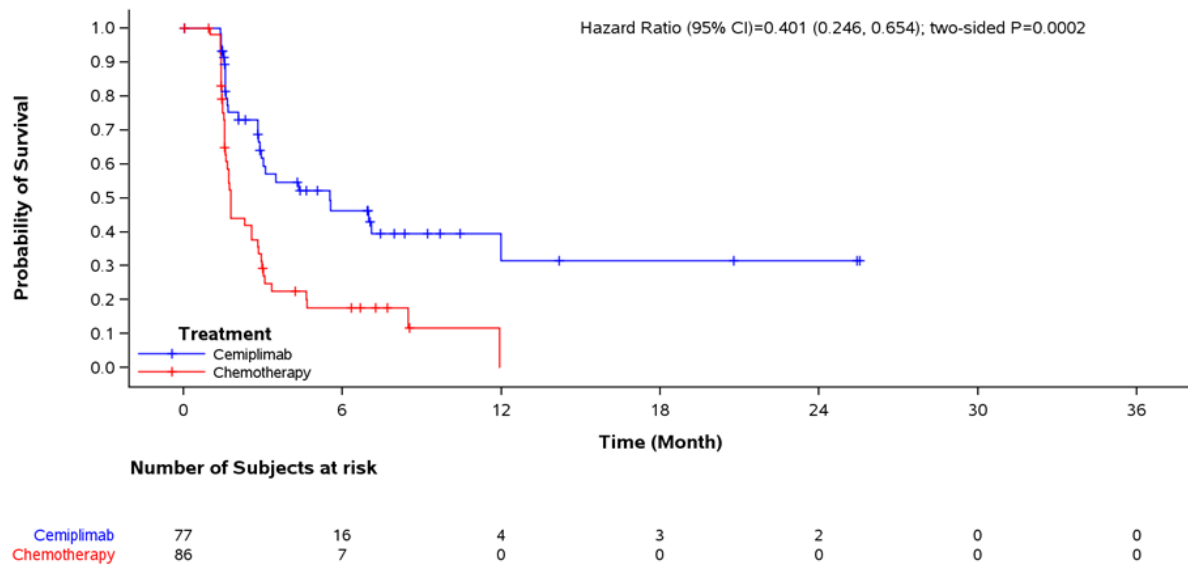


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schmerz“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien:  $> 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	47/196 (24,0)	16,8 [11,2; NE]	41/183 (22,4)	9,7 [8,1; NE]	0,69 [0,44; 1,08] <sup>c</sup> 0,1015 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>Abstammung</b>						
Weiß	28/136 (20,6)	20,2 [12,0; NE]	30/123 (24,4)	9,7 [7,4; NE]	0,50 [0,29; 0,86] <sup>d</sup> <b>0,0123<sup>d</sup></b>	<b>0,0433</b>
Nicht weiß	19/60 (31,7)	8,3 [3,2; NE]	11/60 (18,3)	NE [6,7; NE]	1,43 [0,67; 3,04] <sup>d</sup> 0,3545 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0433). Für die Subgruppenausprägung „Weiß“ zeigt sich gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt jedoch kein qualitativer, sondern lediglich quantitativer Unterschied vor. Für das Merkmal „Abstammung“ ist der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „nicht weiß“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „nicht weiß“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „weiß“ (Tabelle 4-71). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Schlaflosigkeit“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-148 und Abbildung 4-149 dargestellt.

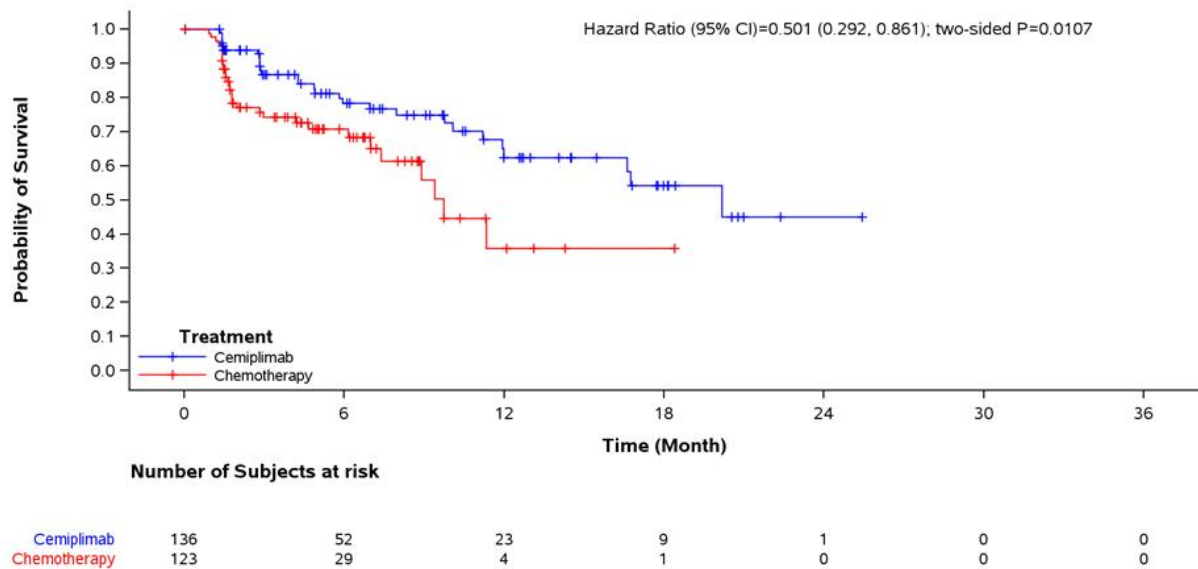


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

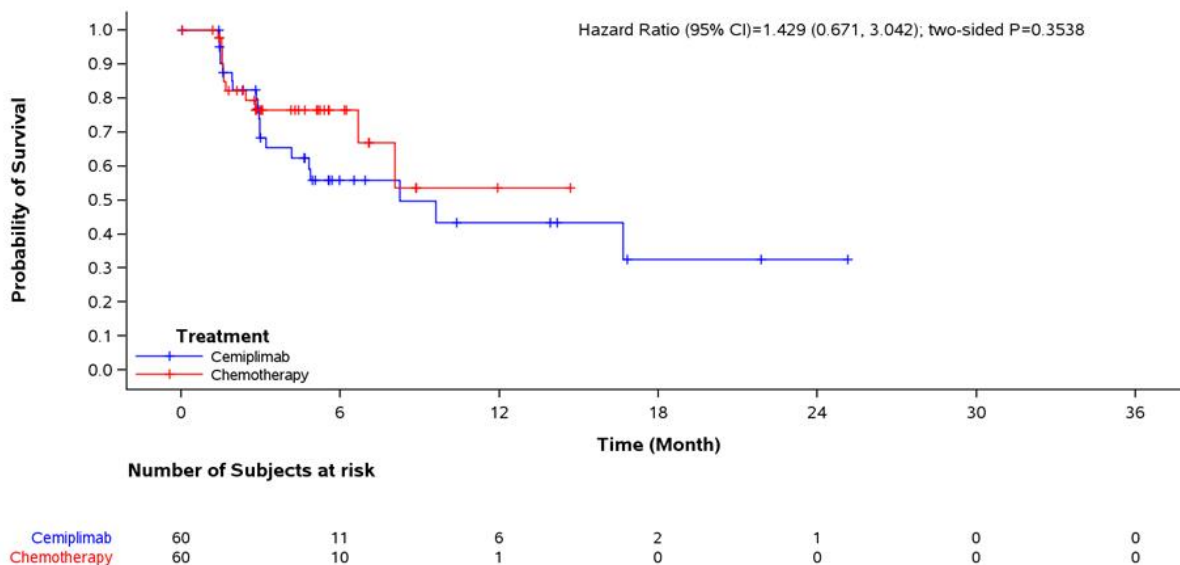


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Schlaflosigkeit“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktions-test <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	40/196 (20,4)	NE [NE; NE]	43/183 (23,5)	11,5 [7,0; NE]	0,61 [0,39; 0,95] <sup>c</sup> <b>0,0301<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend
<b>ECOG-PS zu Baseline</b>						
0	15/83 (18,1)	NE [NE; NE]	23/69 (33,3)	9,0 [5,2; 11,9]	0,34 [0,17; 0,65] <sup>d</sup> <b>0,0013<sup>d</sup></b>	<b>0,0316</b>
1	25/113 (22,1)	NE [15,1; NE]	20/114 (17,5)	NE [7,0; NE]	1,07 [0,59; 1,95] <sup>d</sup> 0,8127 <sup>d</sup>	



Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „ECOG-PS zu Baseline“ (p=0,0316). Für das Merkmal „ECOG-PS“ ist der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „1“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „1“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „0“ (Tabelle 4-72). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Obstipation“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline“ sind in Abbildung 4-150 und Abbildung 4-151 dargestellt.

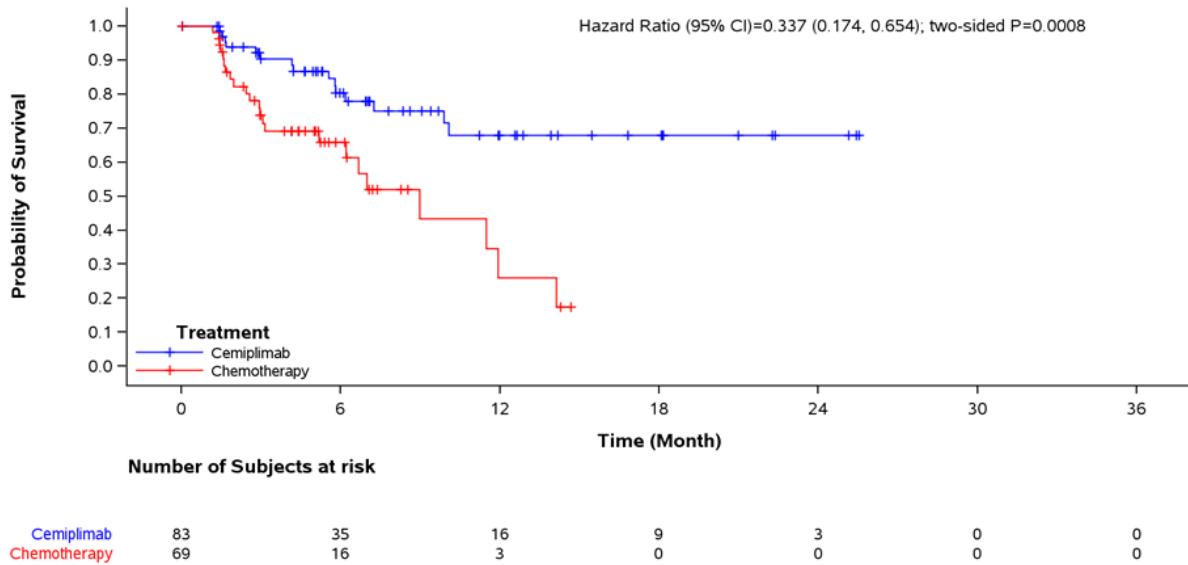


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline: 0“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

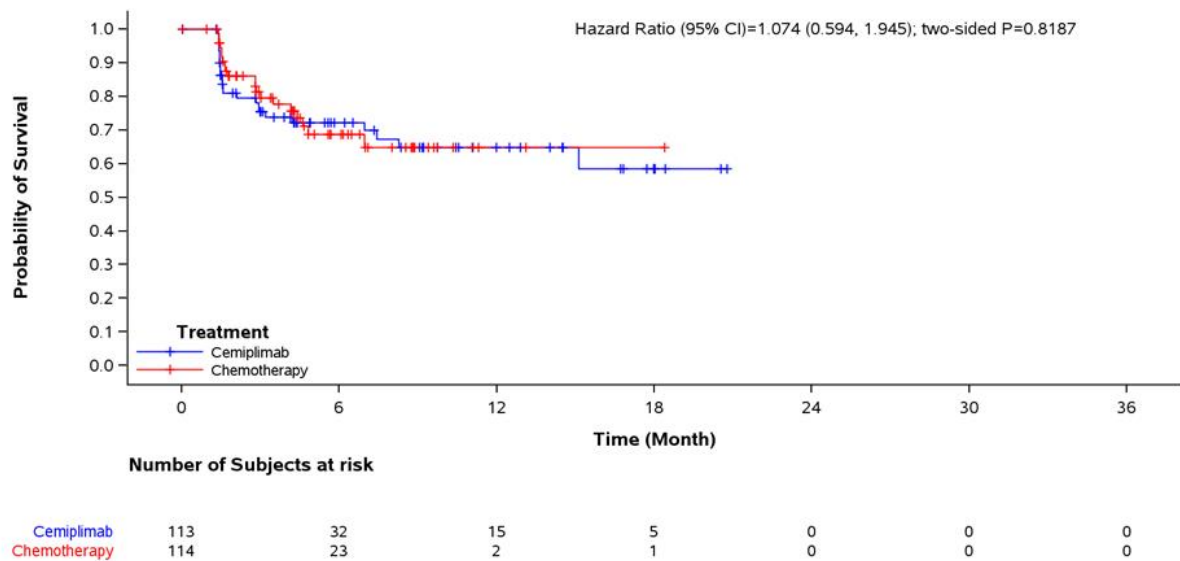


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Obstipation“, Subgruppe „ECOG-PS zu Baseline: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktions-test <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	24/196 (12,2)	NE [18,1; NE]	21/183 (11,5)	NE [NE; NE]	0,64 [0,34; 1,19] <sup>c</sup> 0,1545 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>CTx nach ärztlicher Maßgabe<sup>e</sup></b>						
Pemetrexed	17/119 (14,3)	NE [18,1; NE]	9/111 (8,1)	NE [NE; NE]	1,08 [0,47; 2,51] <sup>d</sup> 0,8559 <sup>d</sup>	<b>0,0330</b>
Topotecan	3/20 (15,0)	NE [10,1; NE]	6/21 (28,6)	2,8 [1,6; NE]	0,18 [0,04; 0,91] <sup>d</sup> <b>0,0380<sup>d</sup></b>	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Irinotecan	1/26 (3,8)	NE [7,3; NE]	4/19 (21,1)	8,8 [5,2; NE]	0,11 [0,01; 0,99] <sup>d</sup> <b>0,0491<sup>d</sup></b>	
Vinorelbin	3/31 (9,7)	NE [5,7; NE]	2/32 (6,3)	NE [NE; NE]	1,58 [0,26; 9,45] <sup>d</sup> 0,6191 <sup>d</sup>	

a: Kaplan-Meier-Schätzer.  
b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  
c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  
d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  
e: Festlegung vor Randomisierung.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)  
Quelle: (Regeneron 2023b)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ (p=0,0330). Für die Subgruppenausprägungen „Topotecan“ und „Irinotecan“ zeigte sich gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Die geringe Anzahl an Ereignissen pro Subgruppe bedingt jedoch eine große Unsicherheit bezüglich dieser Ergebnisse. Außerdem liegt kein qualitativer, sondern lediglich ein quantitativer Unterschied vor. Die Strata sind gleichgerichtet (Tabelle 4-73). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für das Symptom „Diarrhoe“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ sind in Abbildung 4-152, Abbildung 4-153, Abbildung 4-154 und Abbildung 4-155 dargestellt.

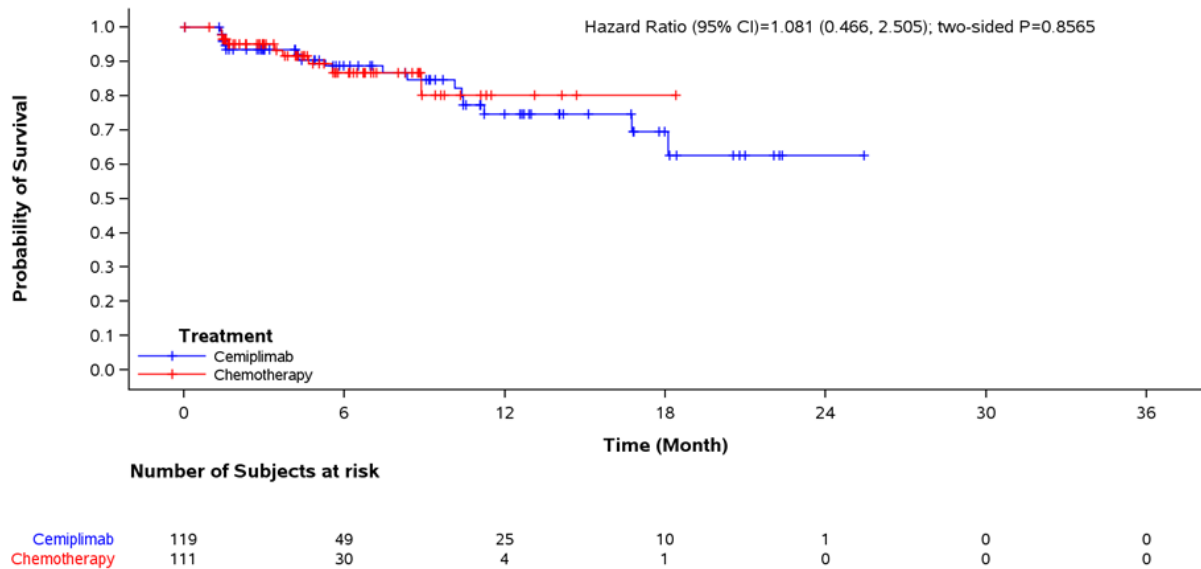


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTX nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set;

LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

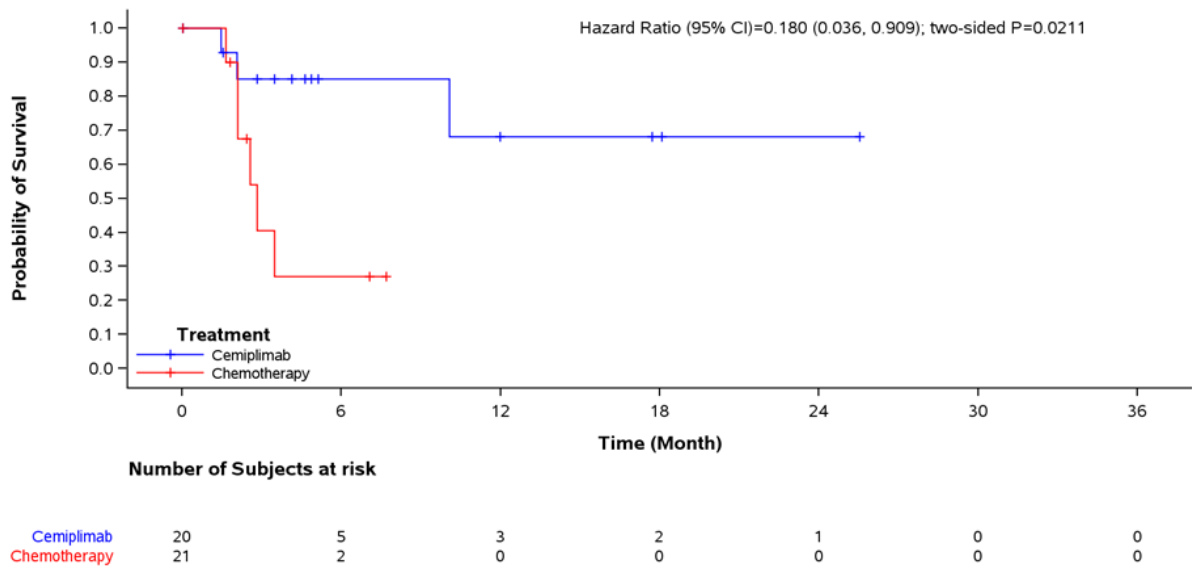


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set;

LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

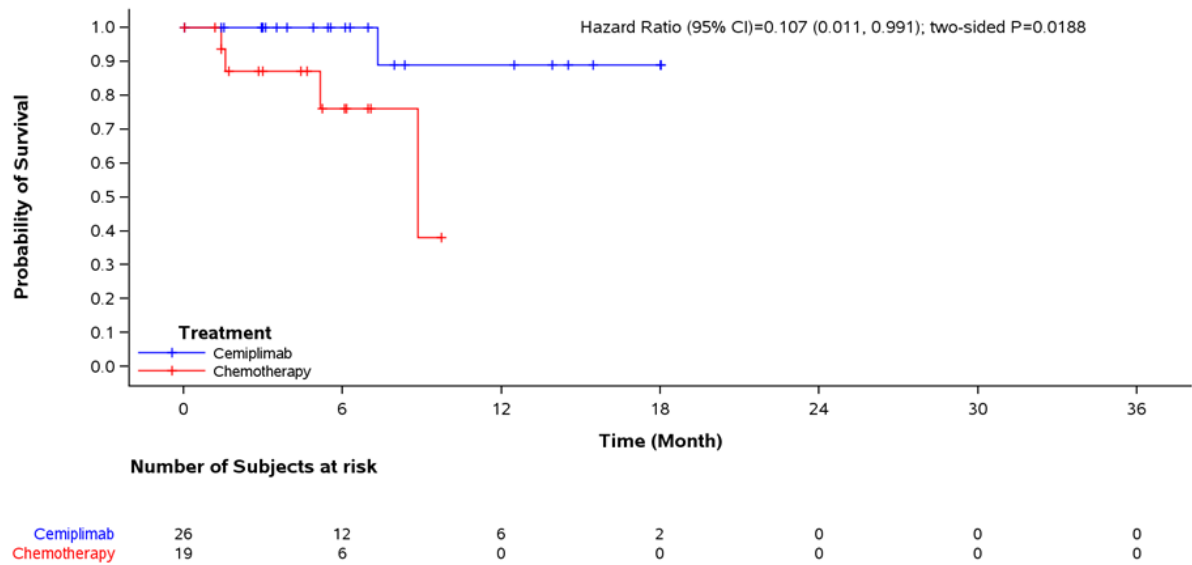


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set;

LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

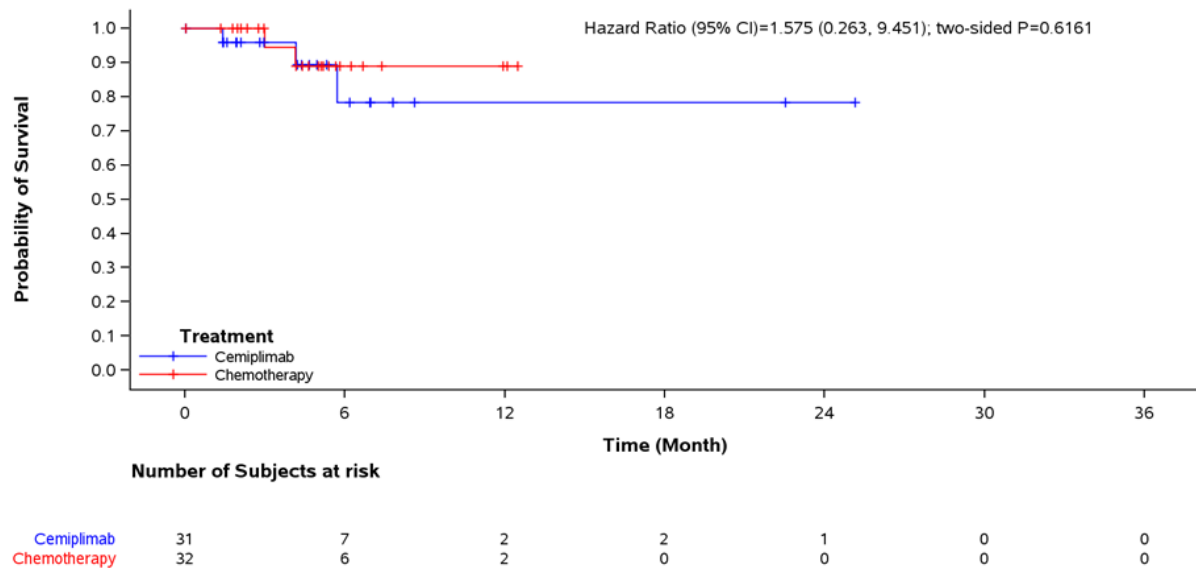


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Diarrhoe“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set;

LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die übrigen Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.



#### 4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 - RCT

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	69/196 (35,2)	1,8 [1,6; 2,8]	40/183 (21,9)	4,2 [2,8; 7,3]	1,78 [1,18; 2,68] <sup>c</sup> <b>0,0058<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend
<b>Abstammung</b>						
Weiß	48/136 (35,3)	2,1 [1,6; 2,8]	30/123 (24,4)	3,1 [2,1; 5,1]	1,38 [0,88; 2,19] <sup>d</sup> 0,1655 <sup>d</sup>	<b>0,0392</b>
Nicht weiß	21/60 (35,0)	1,6 [1,5; 3,0]	10/60 (16,7)	NE [2,6; NE]	3,30 [1,53; 7,12] <sup>d</sup> <b>0,0024<sup>d</sup></b>	
<b>Geografische Region</b>						
Europa	28/76 (36,8)	2,8 [1,8; 3,1]	16/66 (24,2)	2,8 [1,5; 7,3]	1,08 [0,58; 2,00] <sup>d</sup> 0,8184 <sup>d</sup>	<b>0,0439</b>
Nordamerika	5/22 (22,7)	2,3 [1,4; NE]	4/25 (16,0)	4,1 [1,6; NE]	1,93 [0,51; 7,24] <sup>d</sup> 0,3298 <sup>d</sup>	
Asien	14/39 (35,9)	2,8 [1,5; 4,7]	7/36 (19,4)	3,1 [1,5; NE]	1,71 [0,68; 4,30] <sup>d</sup> 0,2536 <sup>d</sup>	
Rest der Welt	22/59 (37,3)	1,5 [1,5; 1,5]	13/56 (23,2)	4,2 [2,8; NE]	3,39 [1,64; 7,01] <sup>d</sup> <b>0,0010<sup>d</sup></b>	
<b>Histologie</b>						
Plattenepithelkarzinom	59/161 (36,6)	2,3 [1,6; 2,9]	34/137 (24,8)	3,1 [2,6; 7,0]	1,40 [0,92; 2,14] <sup>d</sup> 0,1210 <sup>d</sup>	<b>0,0017</b>
Adenokarzinom <sup>e</sup>	10/35 (28,6)	1,5 [1,4; 1,6]	6/46 (13,0)	NE [2,7; NE]	6,77 [2,41; 19,02] <sup>d</sup> <b>0,0003<sup>d</sup></b>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  e: Inklusive adenosquamöses Karzinom.</p>						

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar ( <i>not evaluable</i> ); NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie ( <i>randomized controlled trial</i> ) Quelle: (Regeneron 2023b)						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Abstammung“ (p=0,0392), „Geografische Region“ (p=0,0439) und „Histologie“ (p=0,0017). Für das Merkmal „Abstammung“ sind die Effektschätzer in den beiden Subgruppenausprägungen gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers in der Subgruppenausprägung „Weiß“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“. Für das Merkmal „Geografische Region“ sind die Effektschätzer in allen Subgruppenausprägungen gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die 95 %-KI der Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „Europa“, „Nordamerika“ und „Asien“ schließen jedoch die 1 mit ein und überschneiden sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Rest der Welt“. Für das Merkmal „Histologie“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägungen gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „Plattenepithelkarzinom“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“ (Tabelle 4-74). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Abstammung“, „Geografische Region“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-156, Abbildung 4-157, Abbildung 4-158, Abbildung 4-159, Abbildung 4-160, Abbildung 4-161, Abbildung 4-162 und Abbildung 4-163 dargestellt.

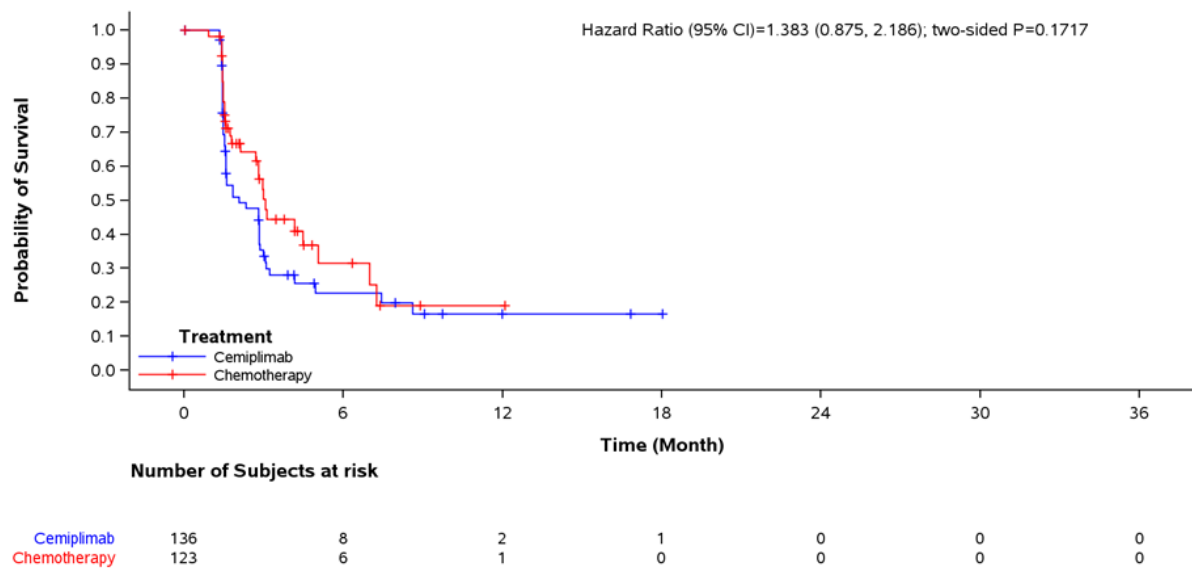


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

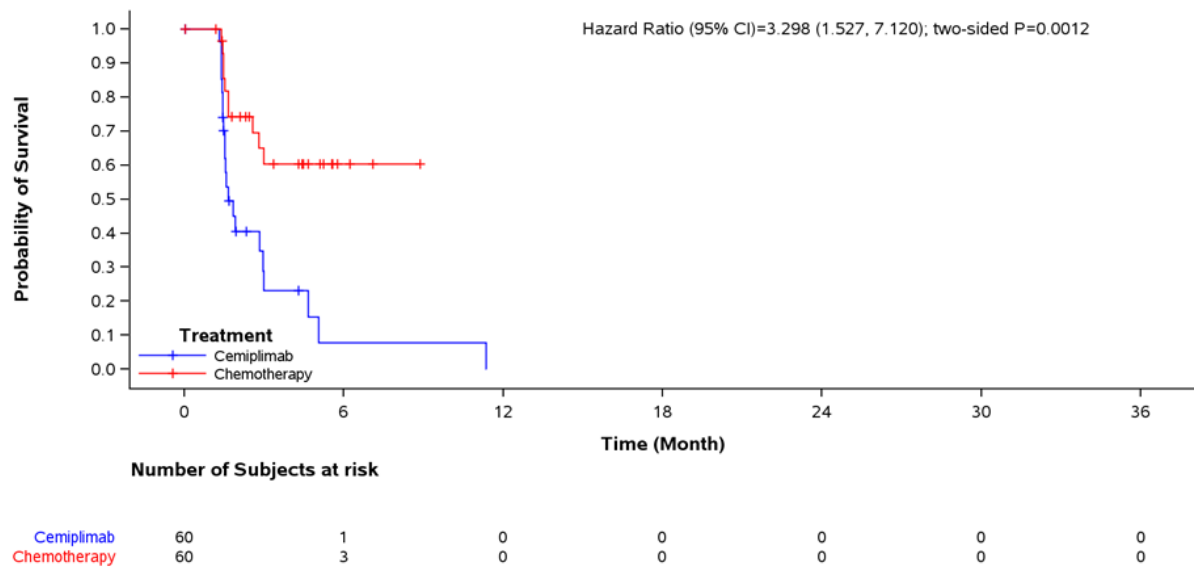


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

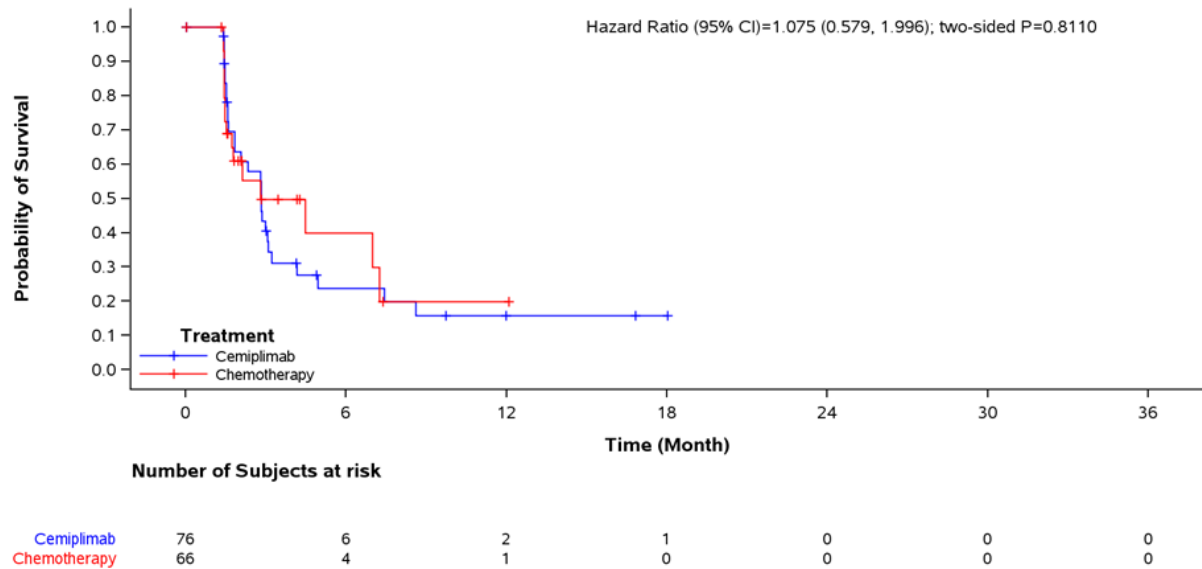


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Europa“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

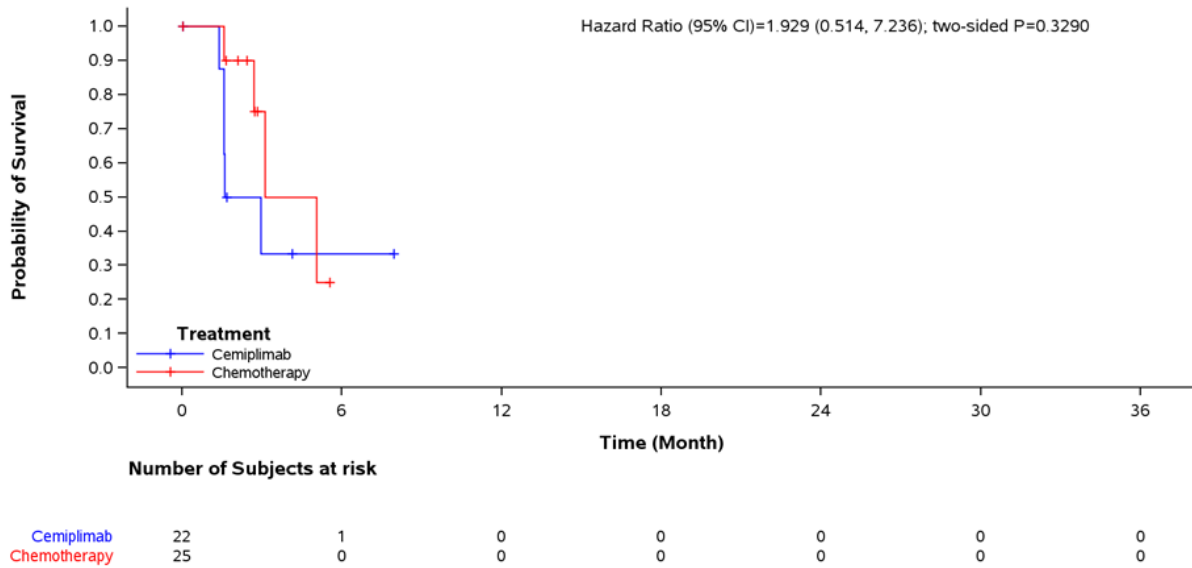


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Nordamerika“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

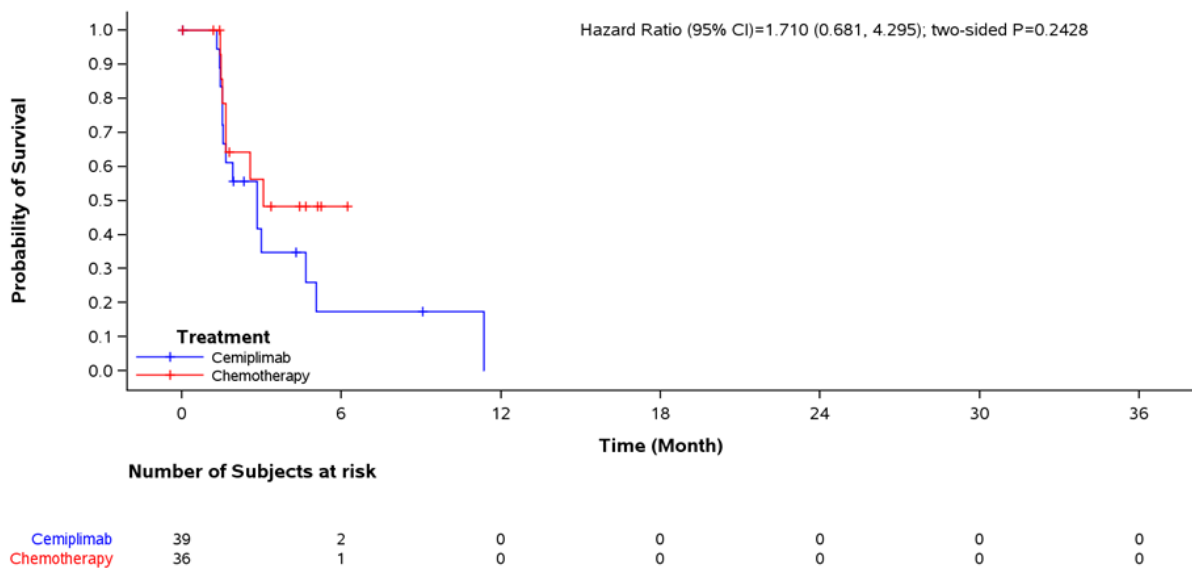


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Asien“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

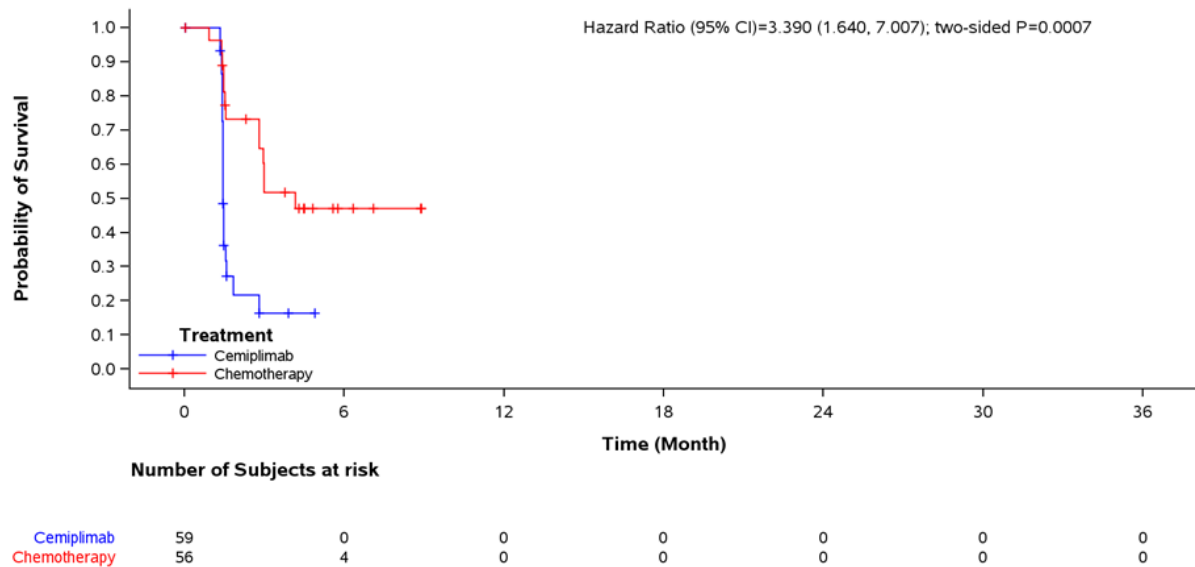


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Rest der Welt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



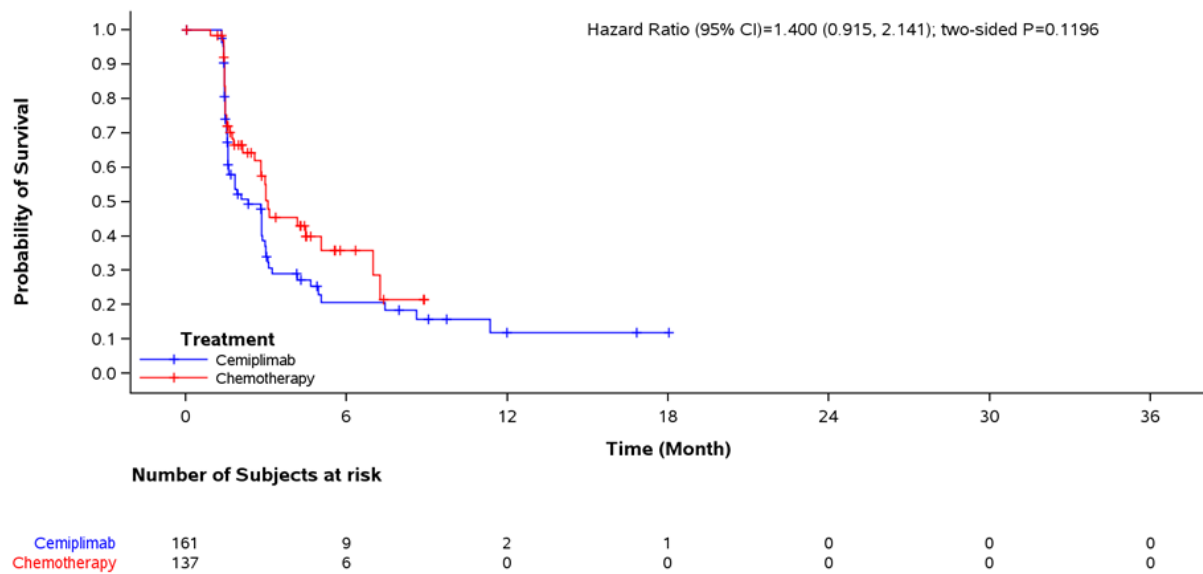


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

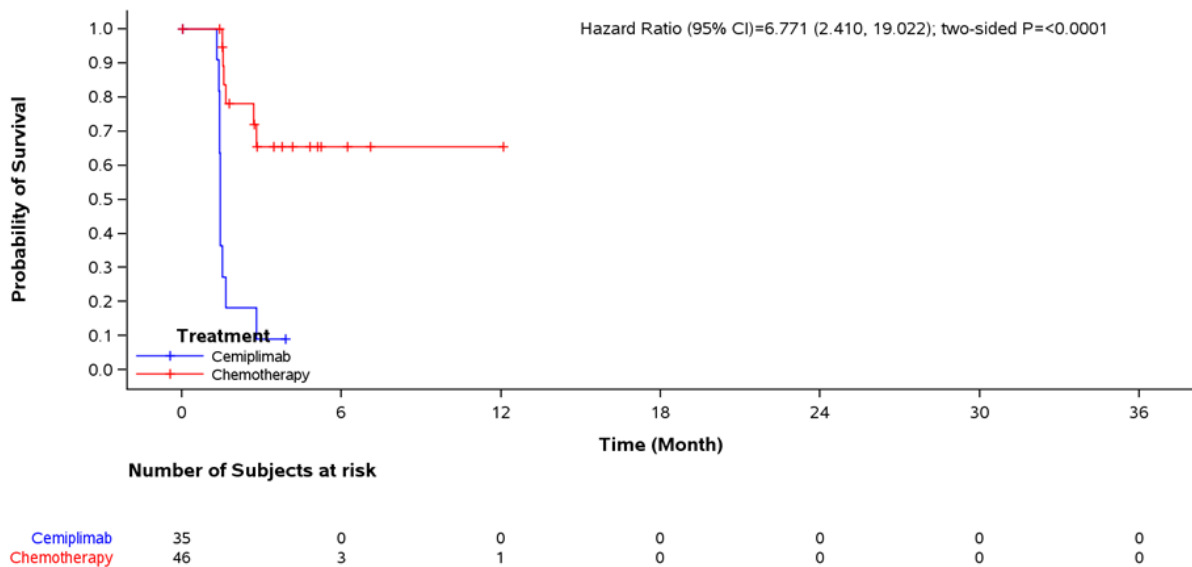


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die weiteren Funktionsskalen und für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	67/196 (34,2)	7,3 [5,6; 15,3]	64/183 (35,0)	5,3 [3,5; 7,1]	0,71 [0,50; 1,01] <sup>c</sup> 0,0592 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<b>Geografische Region</b>						
Europa	31/76 (40,8)	7,2 [3,0; 13,8]	15/66 (22,7)	NE [4,6; NE]	1,37 [0,73; 2,56] <sup>d</sup> 0,3243 <sup>d</sup>	<b>0,0192</b>
Nordamerika	4/22 (18,2)	NE [4,3; NE]	7/25 (28,0)	6,1 [2,1; NE]	0,50 [0,15; 1,72] <sup>d</sup> 0,2720 <sup>d</sup>	
Asien	11/39 (28,2)	20,8 [4,5; NE]	15/36 (41,7)	3,1 [1,5; 8,8]	0,300 [0,13; 0,69] <sup>d</sup> <b>0,0046<sup>d</sup></b>	
Rest der Welt	21/59 (35,6)	7,1 [4,2; NE]	27/56 (48,2)	4,3 [2,9; 5,3]	0,57 [0,31; 1,04] <sup>d</sup> 0,0652 <sup>d</sup>	
<b>Histologie</b>						
Plattenepithelkarzinom	61/161 (37,9)	7,2 [5,6; 12,0]	44/137 (32,1)	7,1 [4,3; NE]	0,85 [0,57; 1,27] <sup>d</sup> 0,4309 <sup>d</sup>	<b>0,0181</b>
Adenokarzinom <sup>e</sup>	6/35 (17,1)	20,8 [4,5; 20,8]	20/46 (43,5)	3,3 [1,8; 5,7]	0,24 [0,09; 0,64] <sup>d</sup> <b>0,0043<sup>d</sup></b>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  e: Inklusive adenosquamöses Karzinom.</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>);  RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Geografische Region“ (p=0,0192) und „Histologie“ (p=0,0181). Für das Merkmal „Geografische Region“ ist der Effektschätzer für die Subgruppenausprägung „Europa“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Die 95 %-KI der Effektschätzer in allen Subgruppenausprägungen, außer „Asien“, schließen jedoch die 1 mit ein und überschneiden sich mit dem 95 %-KI für die anderen Subgruppenausprägungen. Für das Merkmal „Histologie“ sind die Effektschätzer in beiden Subgruppenausprägung gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung

„Plattenepithelkarzinom“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“ (Tabelle 4-75). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen „Geografische Region“ und „Histologie“ sind in Abbildung 4-164, Abbildung 4-165, Abbildung 4-166, Abbildung 4-167, Abbildung 4-168 und Abbildung 4-169 dargestellt.

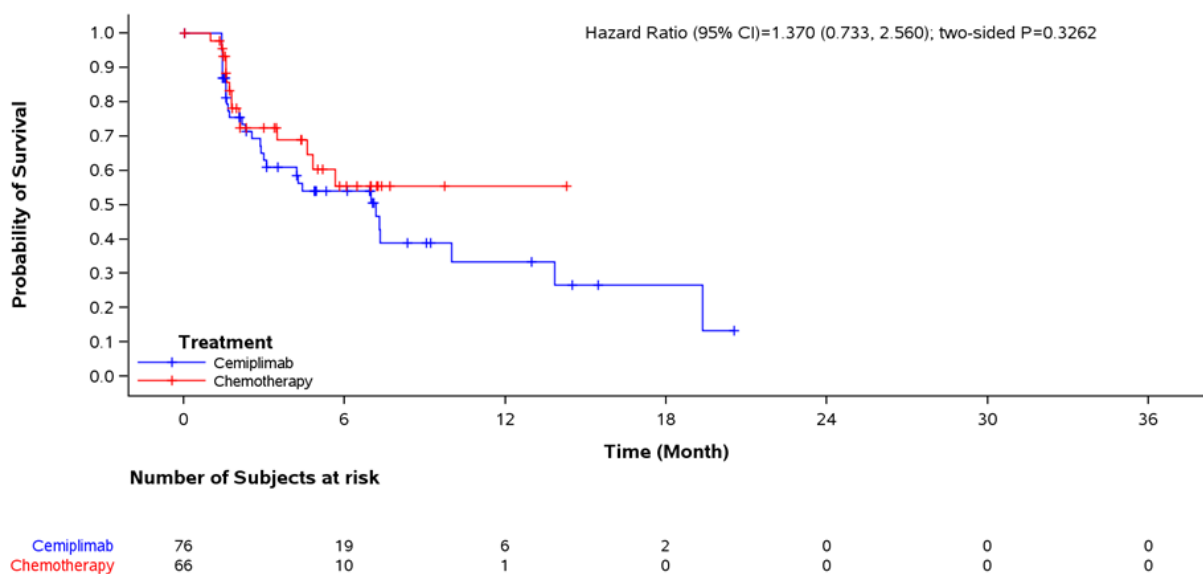


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Europa,“ aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

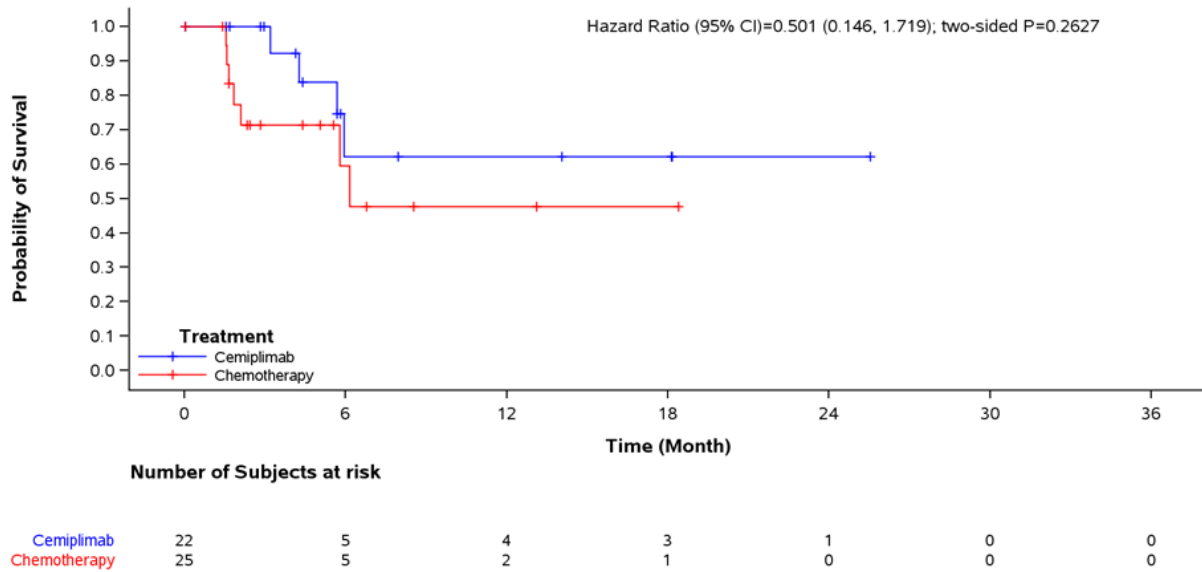


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Nordamerika“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

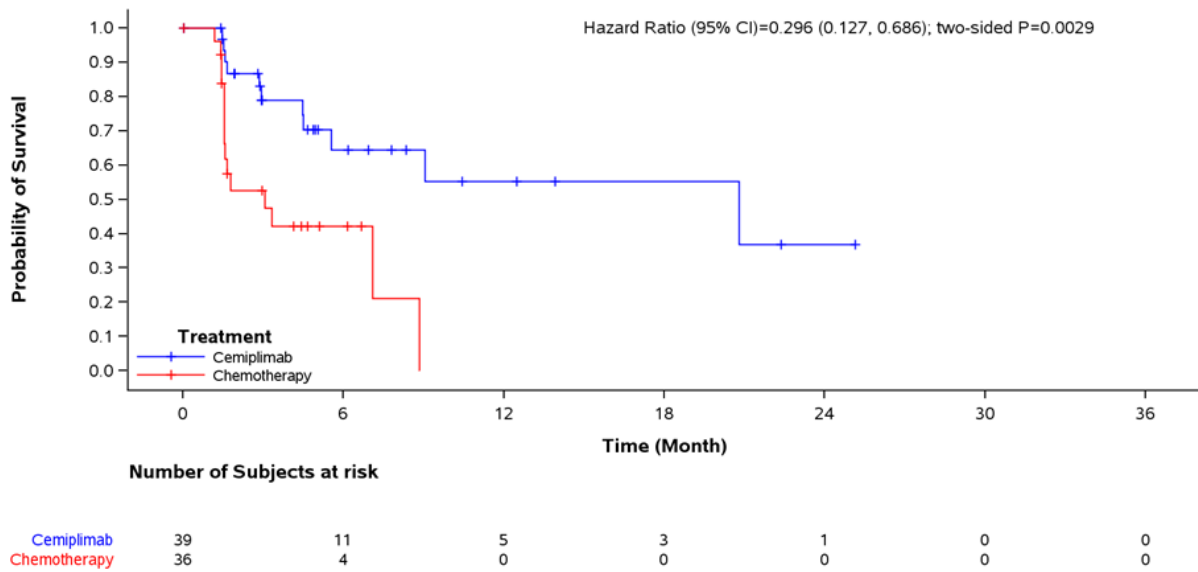


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Asien“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

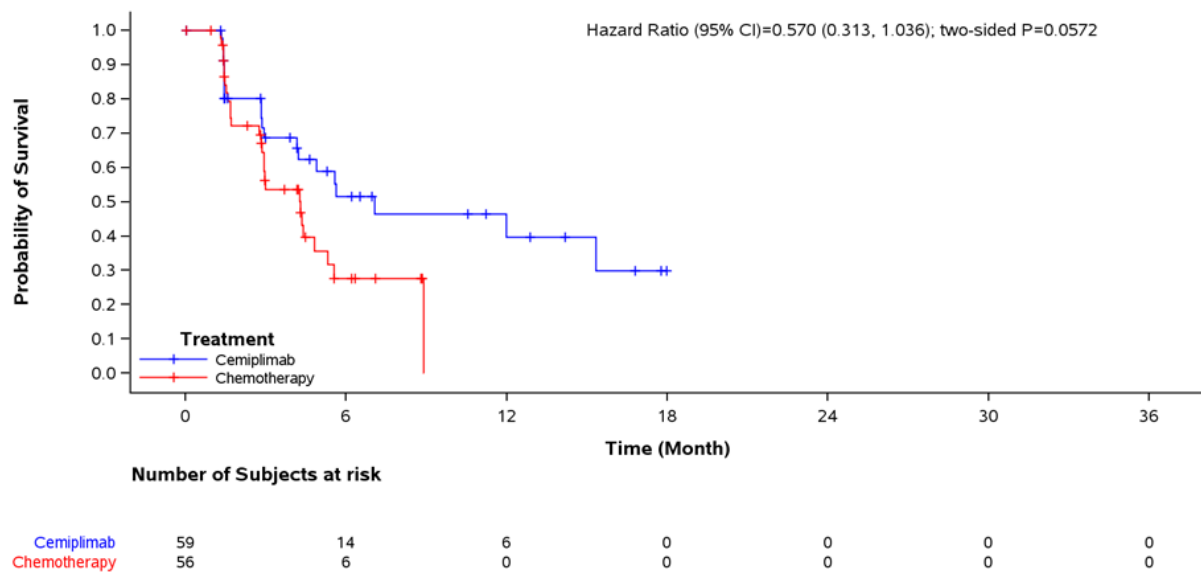


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Geografische Region: Rest der Welt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

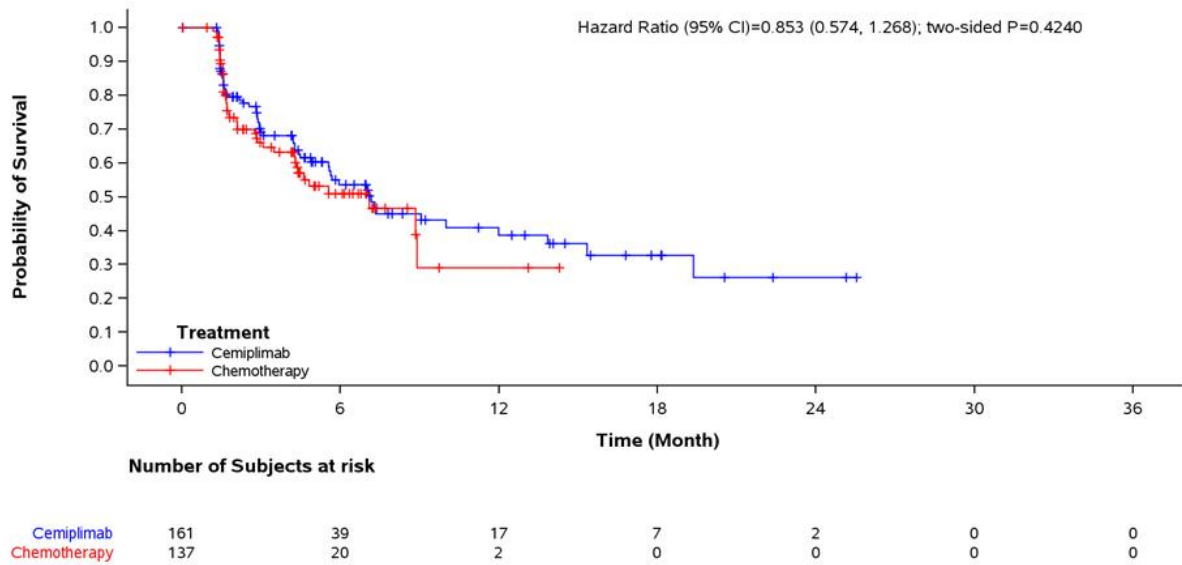


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)



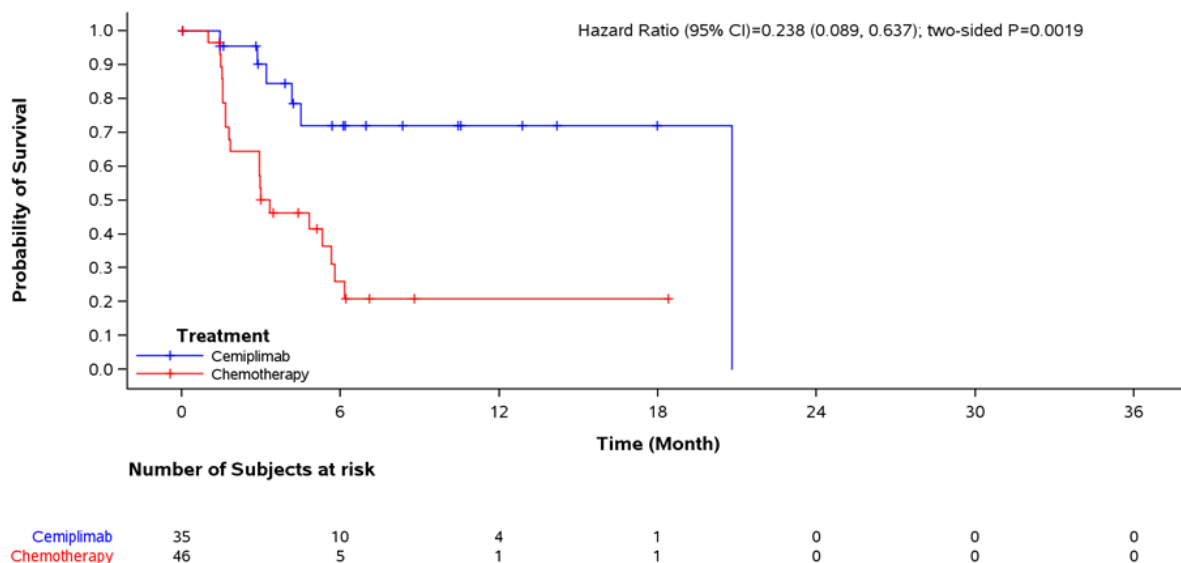


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Emotionale Funktion“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set;

NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktions-test <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	87/196 (44,4)	5,8 [4,4; 7,1]	84/183 (45,9)	3,5 [2,8; 4,4]	0,75 [0,55; 1,03] <sup>c</sup> 0,0774 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>Histologie</b>						

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Plattenepithelkarzinom	72/161 (44,7)	6,1 [5,6; 8,2]	70/137 (51,1)	3,0 [2,6; 4,2]	0,63 [0,45; 0,88] <sup>d</sup> <b>0,0070<sup>d</sup></b>	<b>0,0072</b>
Adenokarzinom <sup>e</sup>	15/35 (42,9)	2,8 [1,5; 6,0]	14/46 (30,4)	4,6 [1,8; NE]	1,93 [0,93; 4,01] <sup>d</sup> 0,0783 <sup>d</sup>	

a: Kaplan-Meier-Schätzer.  
b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  
c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  
d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  
e: Inklusive adenosquamöses Karzinom.

CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (*not evaluable*); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)  
Quelle: (Regeneron 2023b)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Histologie“ (p=0,0072). Für die Subgruppenausprägung „Plattenepithelkarzinom“ zeigt sich gegenüber der Gesamtpopulation ein Subgruppeneffekt. Es liegt jedoch kein qualitativer, sondern lediglich ein quantitativer Unterschied vor. Für das Merkmal „Histologie“ ist der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Plattenepithelkarzinom“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „Plattenepithelkarzinom“ schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-76). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge eines falsch positiven Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Histologie“ sind in Abbildung 4-170 und Abbildung 4-171 dargestellt.

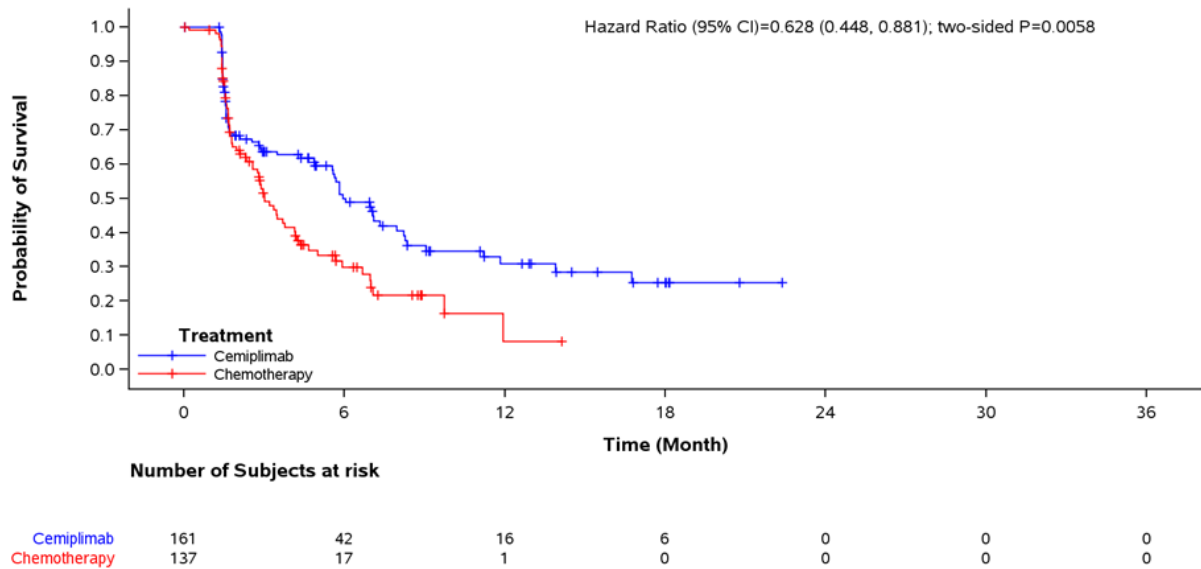


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe „Histologie: Plattenepithelkarzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

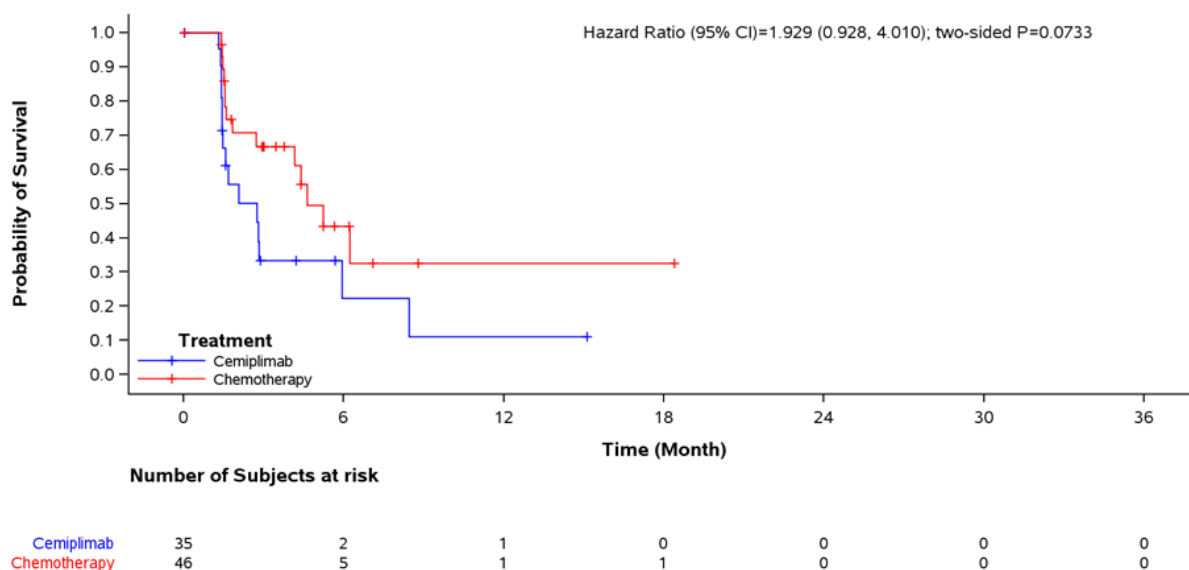


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte bzw.  $\geq 15\%$  (NRI) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“, Subgruppe „Histologie: Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die weiteren Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	42/196 (21,4)	12,5 [7,0; NE]	15/183 (8,2)	NE [NE; NE]	1,90 [1,04; 3,49] <sup>c</sup> <b>0,0373<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<b>Abstammung</b>						
Weiß	30/136 (22,1)	13,8 [9,9; NE]	6/123 (4,9)	NE [NE; NE]	3,44 [1,42; 8,32] <sup>d</sup> <b>0,0060<sup>d</sup></b>	<b>0,0374</b>
Nicht weiß	12/60 (20,0)	5,6 [4,6; NE]	9/60 (15,0)	NE [2,6; NE]	0,93 [0,39; 2,22] <sup>d</sup> 0,8713 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Abstammung“ (p=0,0374). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Weiß“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Weiß“ (Tabelle 4-77). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Abstammung“ sind in Abbildung 4-172 und Abbildung 4-173 dargestellt.

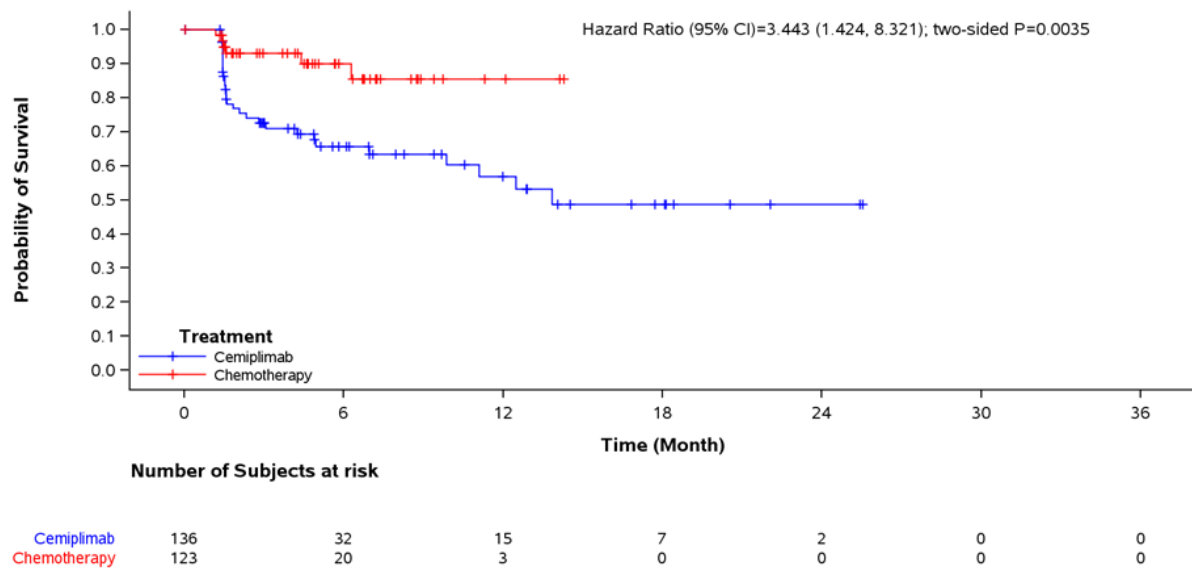


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

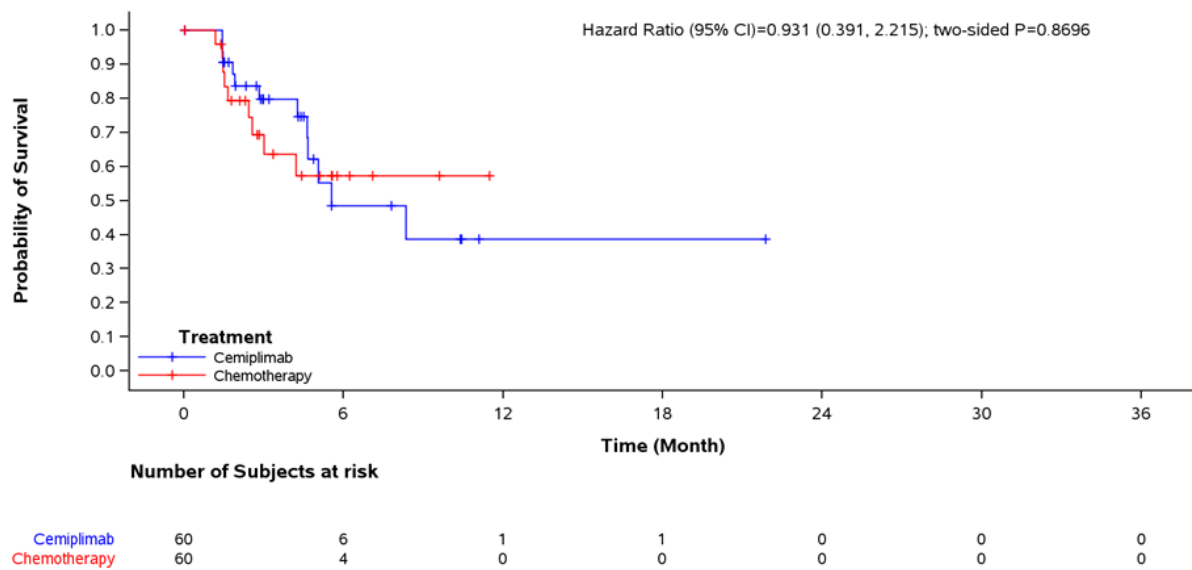


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktions-test <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	28/196 (14,3)	18,0 [9,7; NE]	19/183 (10,4)	NE [5,7; NE]	0,89 [0,48; 1,63] <sup>c</sup> 0,6976 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>Vorherige Bevacizumab-Behandlung</b>						
Ja	10/89 (11,2)	18,0 [14,1; NE]	10/85 (11,8)	5,7 [1,9; NE]	0,44 [0,18; 1,13] <sup>d</sup> 0,0873 <sup>d</sup>	<b>0,0490</b>
Nein	18/107 (16,8)	12,5 [7,0; NE]	9/98 (9,2)	NE [6,3; NE]	1,46 [0,64; 3,32] <sup>d</sup> 0,3631 <sup>d</sup>	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)  Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „Vorherige Bevacizumab-Behandlung“ (p=0,0490). Es liegen jedoch keine qualitativen, sondern lediglich quantitative Unterschiede vor. Für das Merkmal „Vorherige Bevacizumab-Behandlung“ ist der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Nein“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „Nein“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Ja“ (Tabelle 4-78). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Kognitive Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung“ sind in Abbildung 4-174 und Abbildung 4-175 dargestellt.



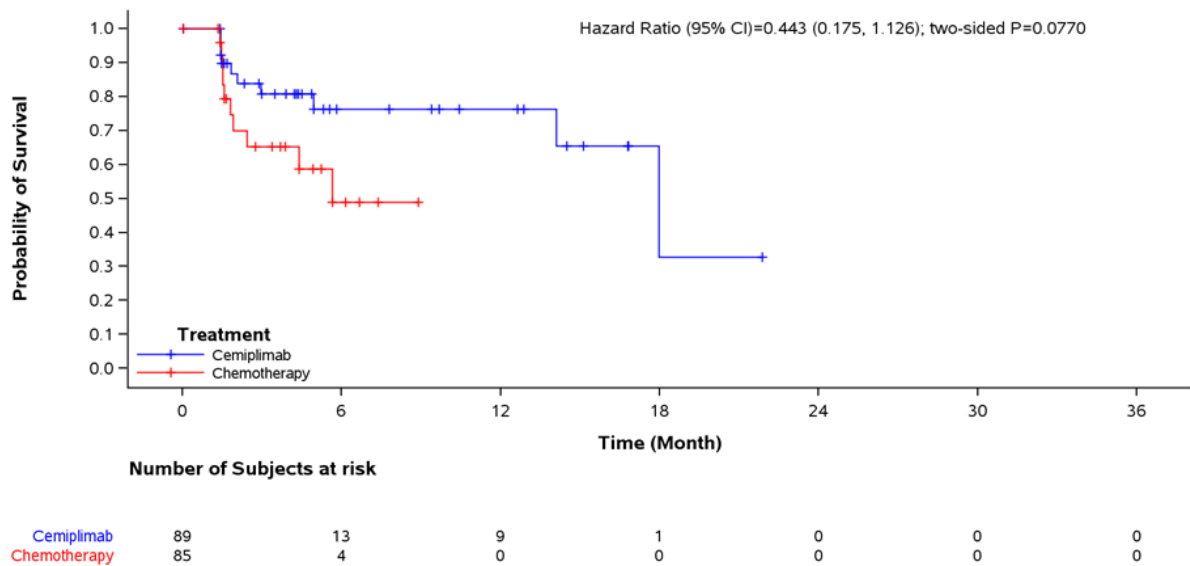


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Ja“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

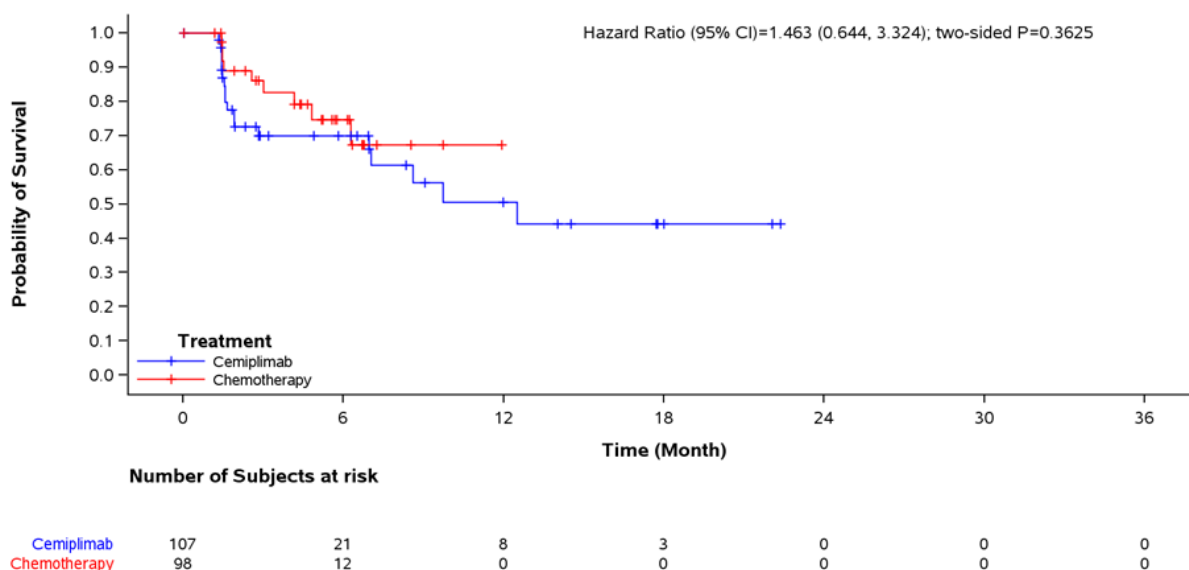


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Kognitive Funktion“, Subgruppe „Vorherige Bevacizumab-Behandlung: Nein“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021  
 p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktions-test <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	42/196 (21,4)	8,4 [3,1; NE]	24/183 (13,1)	NE [7,1; NE]	1,51 [0,91; 2,51] <sup>c</sup> 0,1122 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>Abstammung</b>						
Weiß	28/136 (20,6)	8,6 [5,0; NE]	19/123 (15,4)	7,3 [5,1; NE]	1,07 [0,59; 1,92] <sup>d</sup> 0,8277 <sup>d</sup>	<b>0,0372</b>
Nicht weiß	14/60 (23,3)	4,7 [1,6; NE]	5/60 (8,3)	NE [NE; NE]	4,07 [1,45; 11,36] <sup>d</sup> <b>0,0075<sup>d</sup></b>	

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<b>Vorherige systemische Therapielinien</b>						
1	29/117 (24,8)	4,7 [1,8; 13,4]	11/97 (11,3)	NE [7,0; NE]	2,52 [1,25; 5,07] <sup>d</sup> <b>0,0096<sup>d</sup></b>	<b>0,0352</b>
> 1	13/77 (16,9)	NE [5,0; NE]	13/86 (15,1)	7,3 [2,8; NE]	0,82 [0,38; 1,78] <sup>d</sup> 0,6137 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 statistisch signifikante Interaktionen (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen „Abstammung“ (p=0,0372) und „Vorherige systemische Therapielinien“ (p=0,0352). Gegenüber der Gesamtpopulation zeigt sich ein Subgruppeneffekt sowohl für das Merkmal „Abstammung“ für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ als auch für das Merkmal „Vorherige systemische Therapielinien“ für die Subgruppenausprägung „> 1“. Es liegen jedoch keine qualitativen, sondern lediglich quantitative Unterschiede vor. Für das Merkmal „Abstammung“ sind die Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „weiß“ und „nicht-weiß“ gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „Nicht weiß“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „weiß“. Für das Merkmal „Vorherige systemische Therapielinien“ ist der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „> 1“ nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Das 95 %-KI des Effektschätzers für die Subgruppenausprägung „> 1“ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „1“ (Tabelle 4-79). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 zu den Subgruppen

„Abstammung“ und „Vorherige systemische Therapielinien“ sind in Abbildung 4-176, Abbildung 4-177, Abbildung 4-178 und Abbildung 4-179 dargestellt.

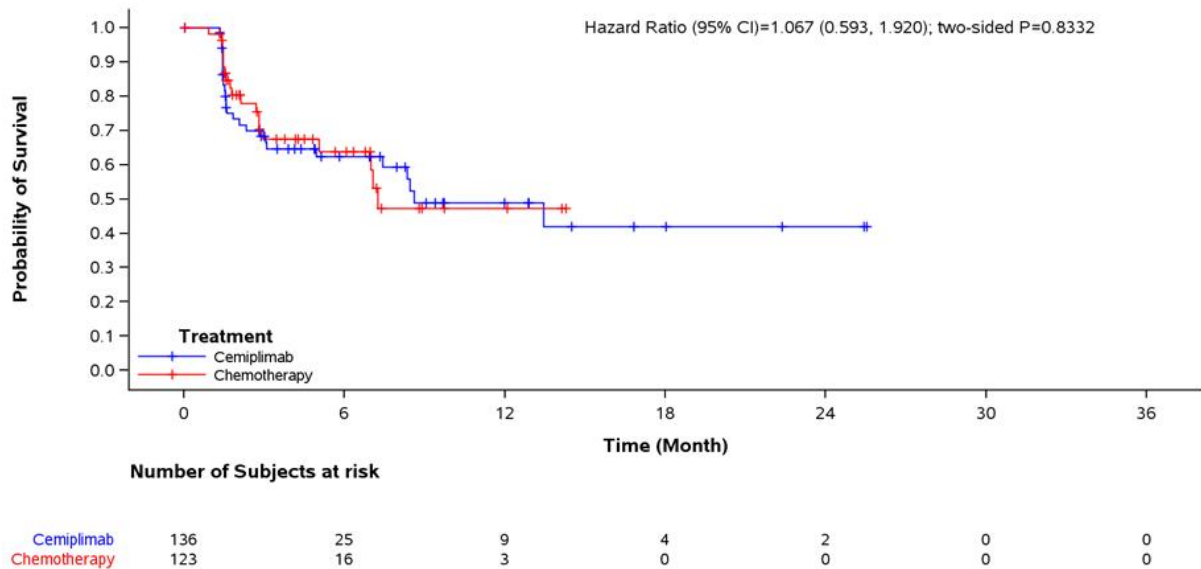


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

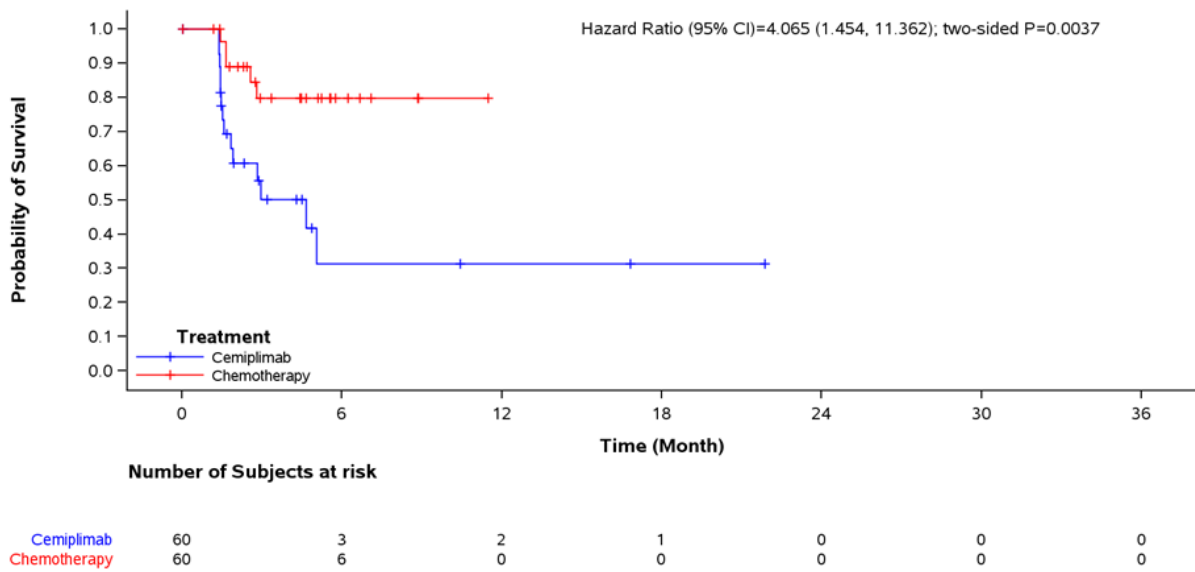


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Abstammung: Nicht weiß“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

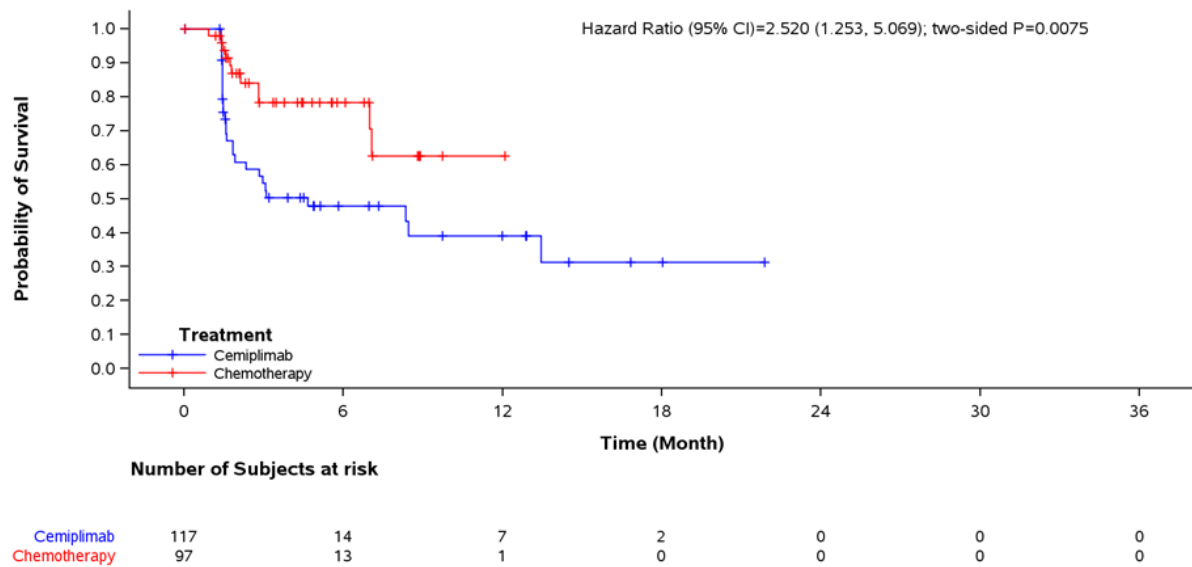


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien: 1“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

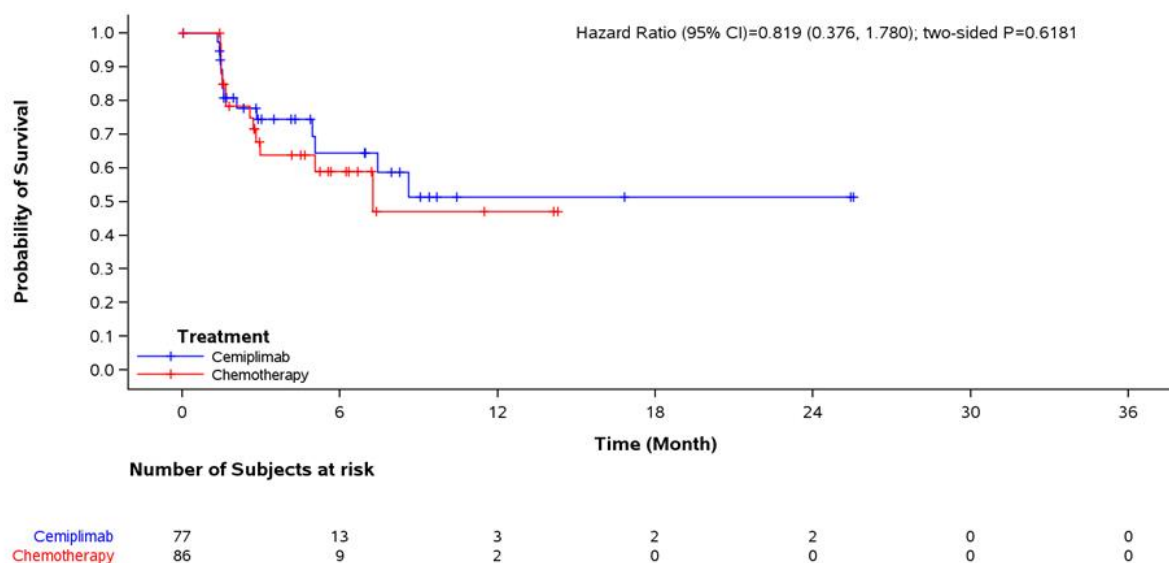


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Soziale Funktion“, Subgruppe „Vorherige systemische Therapielinien:  $> 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die weiteren Funktionsskalen und für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	54/196 (27,6)	14,3 [12,0; NE]	59/183 (32,2)	8,5 [4,3; 11,9]	0,54 [0,36; 0,79] <sup>c</sup> <b>0,0015<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
<b>PD-L1-Status (%)</b>						
Unbekannt	28/105 (26,7)	14,3 [12,5; NE]	40/103 (38,8)	4,4 [3,4; 8,8]	0,35 [0,21; 0,58] <sup>d</sup> < <b>0,0001</b> <sup>d</sup>	<b>0,0496</b>
< 1	8/29 (27,6)	8,3 [1,6; NE]	6/30 (20,0)	NE [1,6; NE]	1,44 [0,50; 4,18] <sup>d</sup> 0,5042 <sup>d</sup>	
≥ 1	18/62 (29,0)	NE [5,6; NE]	13/50 (26,0)	9,7 [3,4; NE]	0,85 [0,42; 1,75] <sup>d</sup> 0,6642 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer.  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)</p> <p>CTx: Chemotherapie; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last observation carried forward; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert  $< 0,05$ ) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „PD-L1-Status (%)“ (p=0,0496). Der Effektschätzer in der Subgruppenausprägung „Unbekannt“ ist gleichgerichtet zum Gesamteffekt. Der Effektschätzer in den Subgruppenausprägungen „< 1“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 %-KI der Subgruppenausprägungen „< 1“ und „ $\geq 1$ “ schließt jedoch die 1 mit ein und überschneidet sich mit dem 95 %-KI für die Subgruppenausprägung „Unbekannt“ (Tabelle 4-80). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline für „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 zur Subgruppe „PD-L1-Status (%)“ sind in Abbildung 4-180, Abbildung 4-181 und Abbildung 4-182 dargestellt.



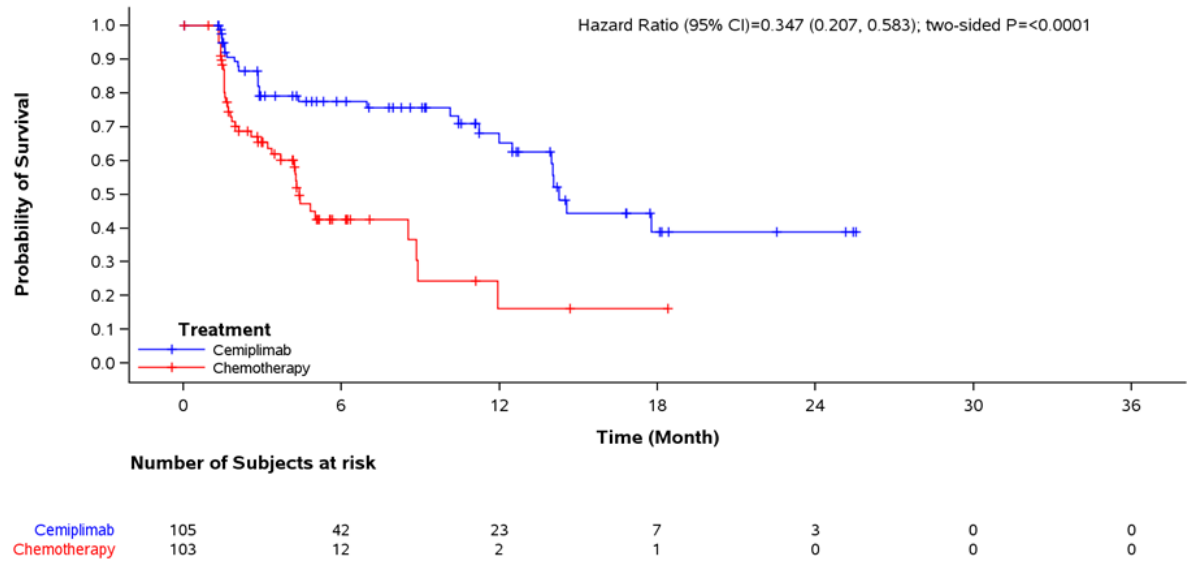


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%): Unbekannt“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

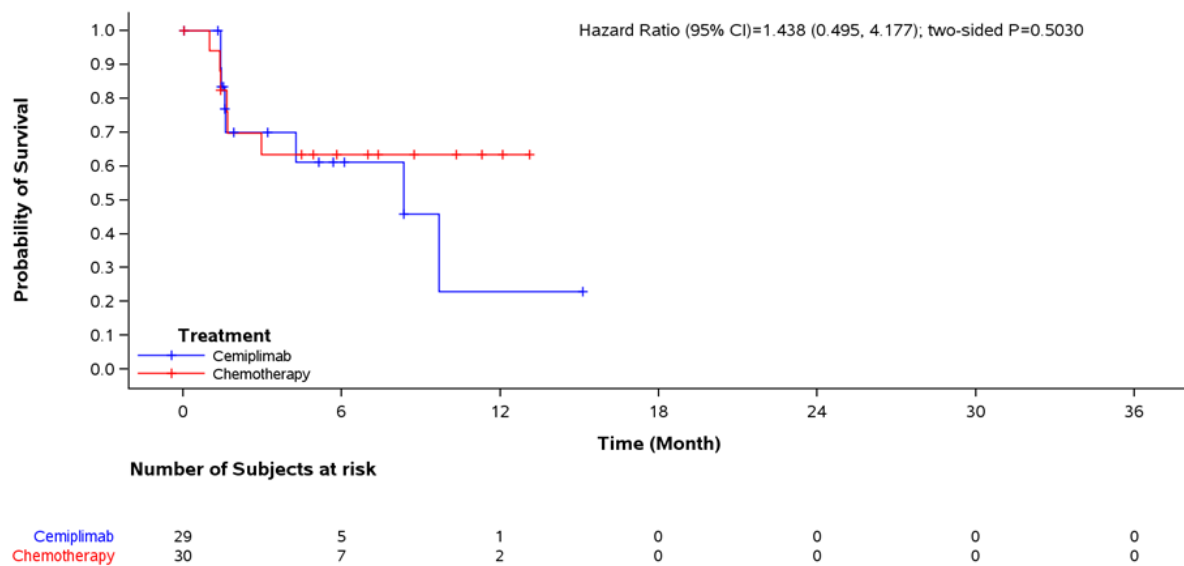


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%):  $< 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

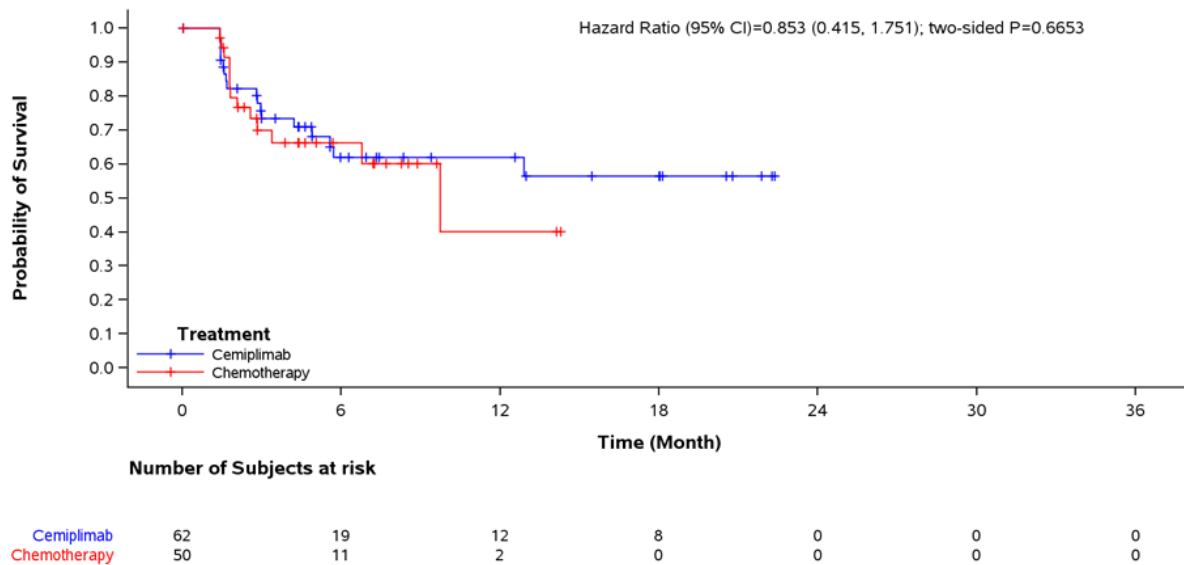


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (LOCF) gemäß EORTC QLQ-C30 für „Rollenfunktion“, Subgruppe „PD-L1-Status (%):  $\geq 1$ “, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; FAS: Full Analysis Set; LOCF: Last observation carried forward; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für die weiteren Funktionsskalen und für „Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen - RCT

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 traten für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen auf. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	83/195 (42,6)	19,0 [7,6; NE]	90/172 (52,3)	3,7 [2,1; 4,9]	0,65 [0,48; 0,88] <sup>c</sup> <b>0,0055<sup>c</sup></b>	Nicht zutreffend
<b>CTx nach ärztlicher Maßgabe<sup>e</sup></b>						
Pemetrexed	52/117 (44,4)	20,2 [3,5; NE]	65/109 (59,6)	2,8 [1,5; 4,8]	0,53 [0,37; 0,78] <sup>d</sup> <b>0,0010<sup>d</sup></b>	<b>0,0453</b>
Topotecan	8/20 (40,0)	19,0 [1,7; 19,0]	6/16 (37,5)	NE [0,7; NE]	0,93 [0,31; 2,78] <sup>d</sup> 0,9000 <sup>d</sup>	
Irinotecan	5/26 (19,2)	NE [NE; NE]	9/19 (47,4)	10,3 [2,0; NE]	0,35 [0,12; 1,07] <sup>d</sup> 0,0655 <sup>d</sup>	
Vinorelbin	18/32 (56,3)	2,5 [0,8; NE]	10/28 (35,7)	NE [2,0; NE]	1,71 [0,78; 3,72] <sup>d</sup> 0,1774 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  e: Festlegung vor Randomisierung.</p> <p>CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (<i>system organ class</i>); UE: Unerwünschte/e Ereignis/se</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergab sich für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ (p=0,0453). Der Effektschätzer in den Subgruppenausprägung „Vinorelbin“ ist nicht gleichgerichtet zum Gesamteffekt, das 95 %-KI schließt jedoch die 1 mit ein (Tabelle 4-81). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zur Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ sind in Abbildung 4-183, Abbildung 4-184, Abbildung 4-185 und Abbildung 4-186 dargestellt.

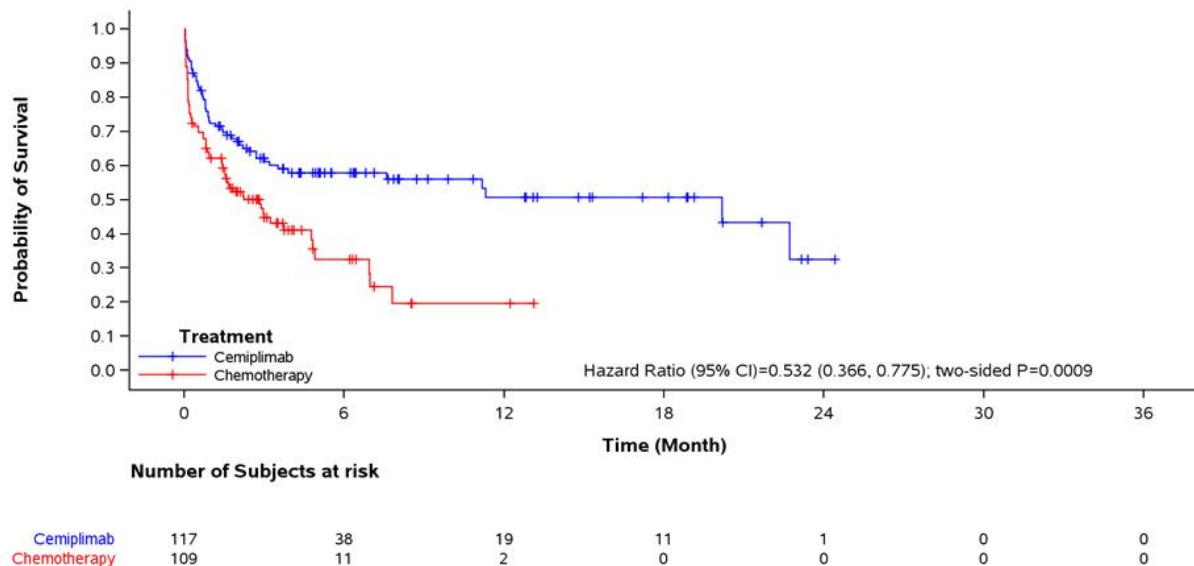


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

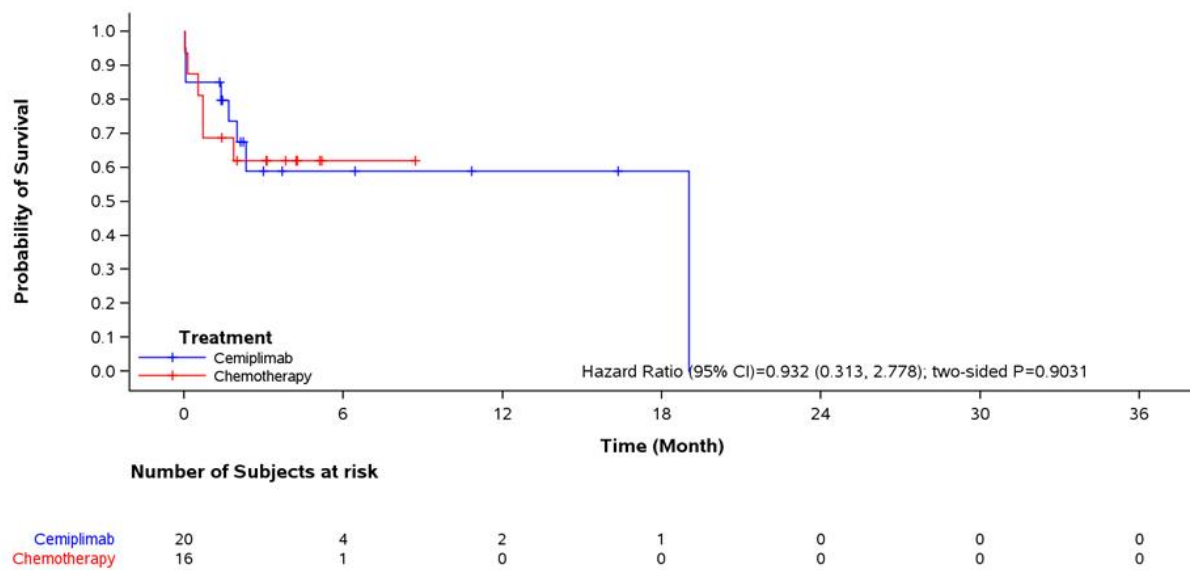


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

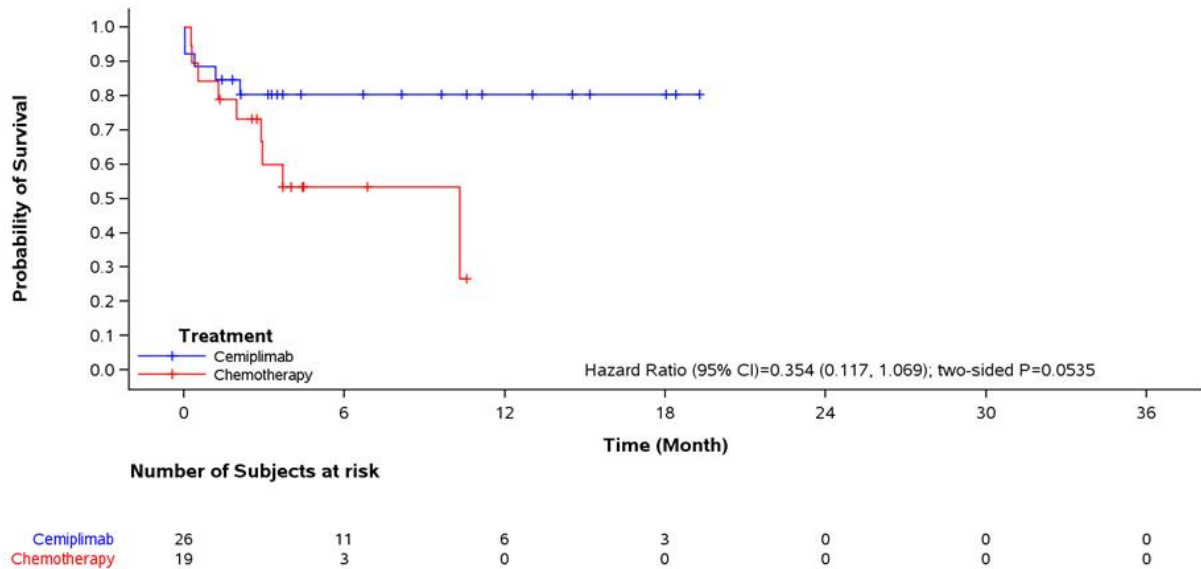


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*);

UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

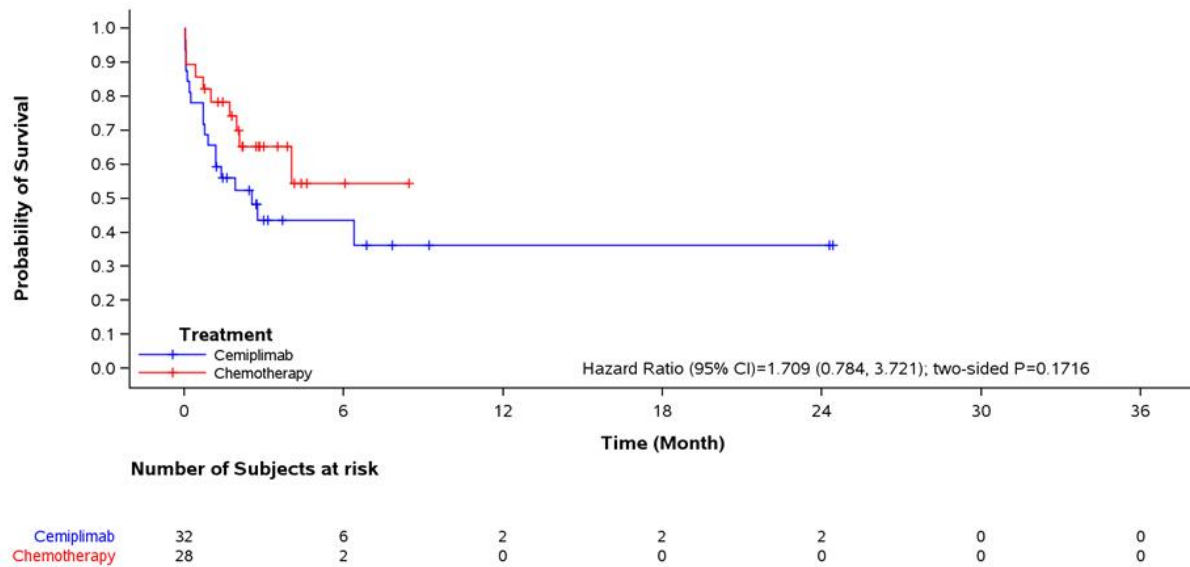


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit zum Auftreten des ersten UE für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021  
p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SOC: Systemorganklasse (*system organ class*); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se  
Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 traten für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die übrigen SOC mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen, und zwar „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Endokrine Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (Tabelle 4-52), zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen auf. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktionsterme befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE für die PT mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen, und zwar „Anämie“, „Neutropenie“, „Übelkeit“, „Stomatitis“, „Asthenie“ und „Hyperglykämie“ (Tabelle 4-53), zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.



Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF)

Subgruppe	Cemiplimab		CTx		Cemiplimab vs. CTx	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] <sup>a</sup>	HR [95 %-KI] p-Wert	p-Wert für Interaktionstest <sup>b</sup>
Alle Patientinnen	56/195 (28,7)	NE [13,6; NE]	52/172 (30,2)	NE [7,8; NE]	0,77 [0,53; 1,14] <sup>c</sup> 0,1898 <sup>c</sup>	Nicht zutreffend
<b>CTx nach ärztlicher Maßgabe<sup>e</sup></b>						
Pemetrexed	31/117 (26,5)	NE [13,6; NE]	36/109 (33,0)	NE [7,8; NE]	0,64 [0,40; 1,04] <sup>d</sup> 0,0723 <sup>d</sup>	<b>0,0334</b>
Topotecan	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	7/16 (43,8)	4,6 [0,6; NE]	0,29 [0,08; 1,14] <sup>d</sup> 0,0760 <sup>d</sup>	
Irinotecan	11/26 (42,3)	11,1 [7,2; NE]	4/19 (21,1)	NE [8,4; NE]	1,39 [0,43; 4,54] <sup>d</sup> 0,5809 <sup>d</sup>	
Vinorelbin	11/32 (34,4)	13,8 [5,6; 13,8]	5/28 (17,9)	NE [4,8; NE]	2,07 [0,72; 5,97] <sup>d</sup> 0,1777 <sup>d</sup>	
<p>a: Kaplan-Meier-Schätzer  b: Die Heterogenitäts-p-Werte basieren auf einem Typ-3-Test des Proportional-Hazard-Modells mit Behandlung, Subgruppe, Behandlung-nach-Subgruppe als feste Faktoren.  c: Stratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  d: Unstratifiziertes Proportional-Hazard-Modell (Cemiplimab vs. CTx)  e: Festlegung vor Randomisierung.</p> <p>CTx: Chemotherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patientinnen; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/e Ereignis/se</p> <p>Quelle: (Regeneron 2023b)</p>						

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 trat für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE eine statistisch signifikante Interaktion (p-Wert < 0,05) zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ (p=0,0334) auf. Die 95 %-KI der Effektschätzer für die einzelnen Subgruppenausprägungen schließen alle die 1 mit ein. Somit liegen keine qualitativen, sondern lediglich quantitative Unterschiede vor (Tabelle 4-82). Aufgrund der Problematik des multiplen Testens kann eine scheinbare Effektmodifikation als Folge falsch positiver Interaktionstests nicht ausgeschlossen werden. Für die übrigen Subgruppen wurde keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen festgestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zur Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe“ sind in Abbildung 4-187, Abbildung 4-188, Abbildung 4-189 und Abbildung 4-190 dargestellt.

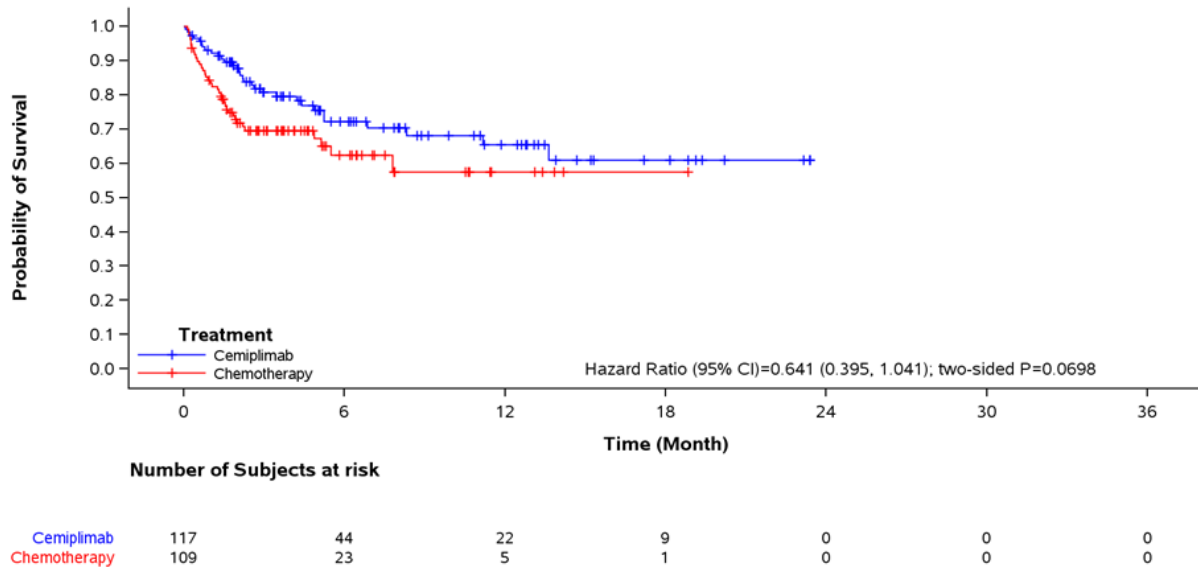


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Pemetrexed“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/e Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

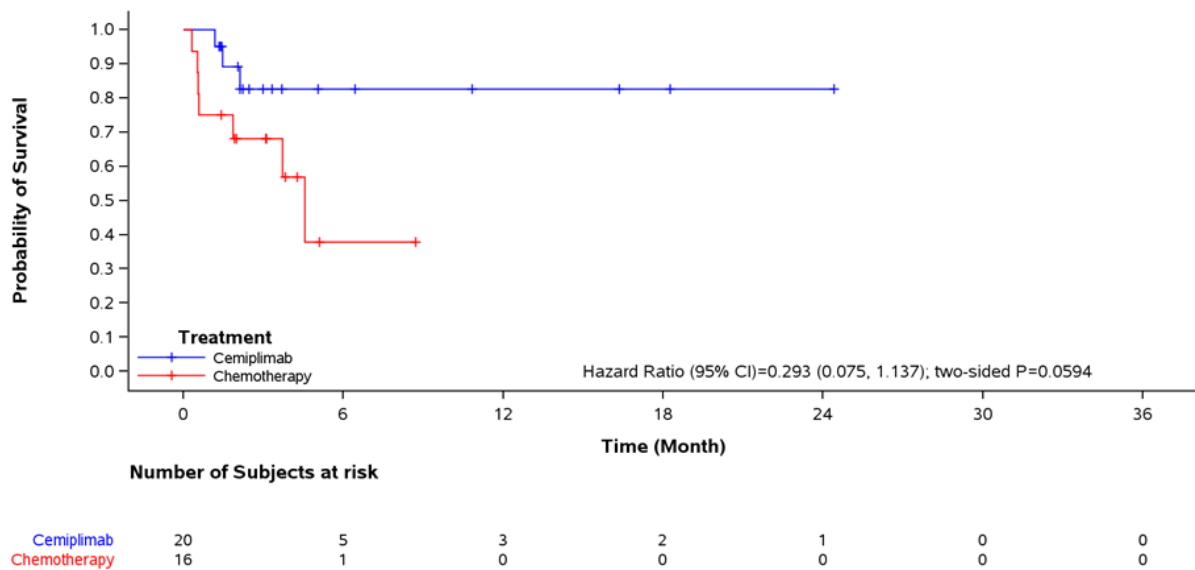


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Topotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifzierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/e Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

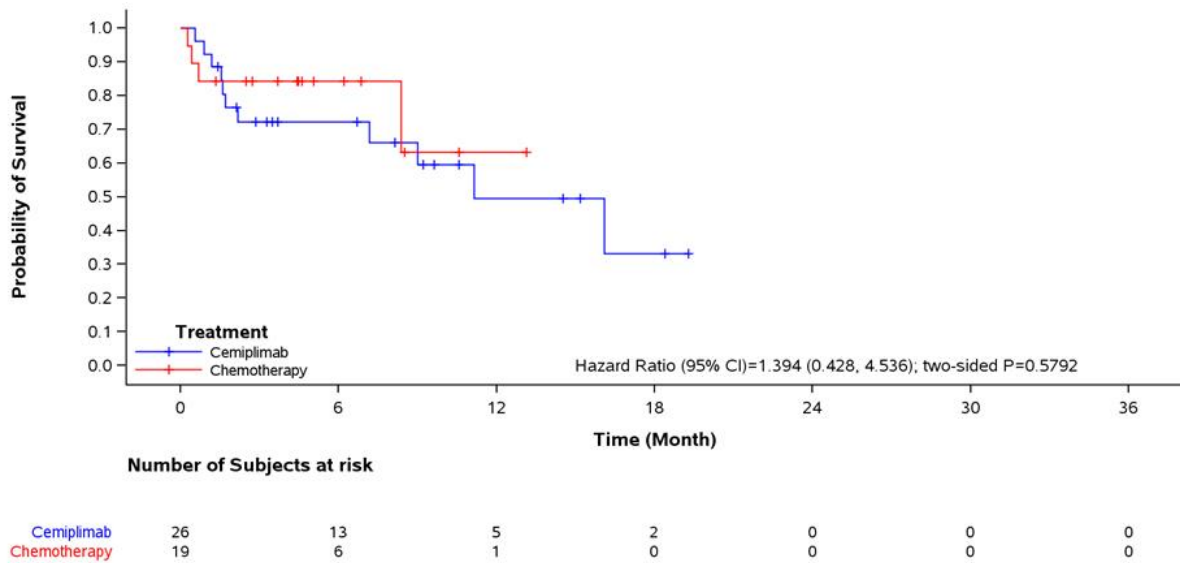


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTx nach ärztlicher Maßgabe: Irinotecan“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/e Ereignis/se

Quelle: (Regeneron 2023a)

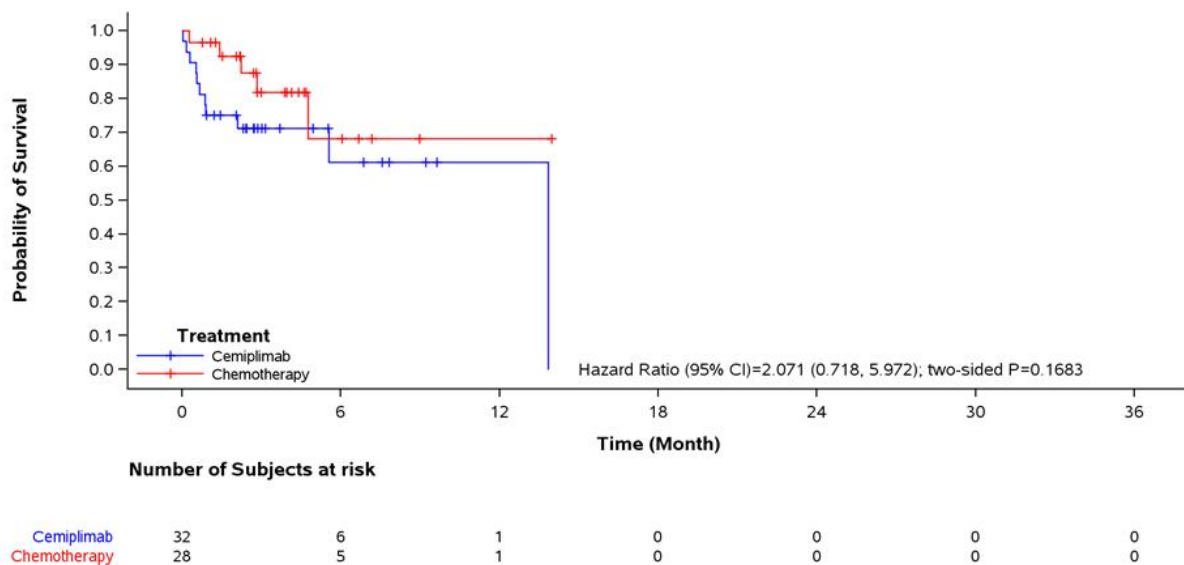


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, Subgruppe „CTX nach ärztlicher Maßgabe: Vinorelbin“, aus RCT (Studie R2810-ONC-1676) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – Datenschnitt 04. Januar 2021

p-Wert des zweiseitigen unstratifizierten Log-Rank-Tests

CI: Konfidenzintervall (*confidence interval*); CTx: Chemotherapie; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*); SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/e Ereignis/se  
Quelle: (Regeneron 2023a)

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE weder für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ noch für den PT „Anämie“ mit signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-54 und Tabelle 4-55) zwischen Behandlung und subgruppenbildenden Merkmalen statistisch signifikante Interaktionen für die Subgruppen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 traten für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE, entsprechend CTCAE-Grad  $\geq 3$ , zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen auf. Gleiches gilt für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ sowie die PT „Anämie“ und „Neutropenie“ mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen (Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 ergaben sich für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Therapieabbruch führte, zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Merkmalen ebenfalls für keine Subgruppe statistisch signifikante Interaktionen. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen befinden sich in Anhang 4-G.

Die UE von besonderem Interesse, „Immunvermittelte UE  $\geq$  Grad 3“, „Infusionsbezogene Reaktionen  $\geq$  Grad 2“ und „Allergische Reaktionen  $\geq$  Grad 2“ wurden von keiner Patientin im CTx-Arm berichtet (Tabelle 4-59). Somit entfallen die Subgruppenanalysen für diese UE.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-83: Übersicht der eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1676

Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])	Post-hoc-Analysen (ja/nein [Zitat])
ja (Regeneron 2021)	ja ClinicalTrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2022) EU-CTR (EU-CTR 0000) WHO-ICTRP (WHO ICTRP 2023)	ja (Oaknin 2022; Tewari 2022)	ja (Regeneron 2023a, 2023b)
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: Weltgesundheitsorganisation ( <i>World Health Organization</i> )			

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.



Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-88: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-89: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-90: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					



#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023).

Als ZVT von Cemiplimab im vorliegenden AWG bestimmte der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und gab nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (letzteres für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom) in Monotherapie als geeignete Komparatoren an. Gemcitabin schloss der G-BA als ZVT explizit aus (G-BA 2021). Die Begründung für die Wahl der ZVT ist in Modul 3.1 näher erläutert.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im AWG liegt die klinische Zulassungsstudie R2810-ONC-1676 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 q3w oder einer CTx nach ärztlicher Maßgabe zugeteilt. Als CTx-Wirkstoffe kamen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin und Vinorelbin entsprechend internationalen Behandlungsempfehlungen in Frage (Tabelle 4-15). 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.

Primärer Endpunkt der Studie war OS, die sekundären Endpunkte umfassten PFS, ORR (CR oder PR), DOR sowie HRQoL und Nebenwirkungen. Die Endpunkte sind als valide und patientenrelevant zu betrachten.

Während der randomisierten Behandlungsphase waren zwei Zwischenanalysen für die Population mit plattenepithelialer Histologie vorab geplant: die erste nach Auftreten von 70 % und die zweite nach Auftreten von 85 % der gesamten OS-Ereignisse. Der primäre Studienendpunkt OS wurde zum Zeitpunkt der zweiten Zwischenanalyse (Datenschnitt 04. Januar 2021) erreicht. Aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber CTx bei den Patientinnen mit plattenepithelialer Histologie wurde die Studie zu diesem Zeitpunkt auf einstimmige Empfehlung des IDMC vorzeitig beendet. Somit stellen die zum



Datenschnitt 04. Januar 2021 erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit die Primäranalyse der Studie dar und werden im Rahmen des Dossiers zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen. Darüber hinaus wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses eine zusätzliche Analyse mit Datenschnitt vom 04. Januar 2022 der EMA vorgelegt. Für den zusätzlichen Datenschnitt (04. Januar 2022) liegen Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, objektive Ansprechrate und Nebenwirkungen vor. 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 werden in Modul 4.3 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.

Es befinden sich 379 Patientinnen im FAS, 196 im Cemiplimab-Arm und 183 im CTx-Arm (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6). Zum Datenschnitt 04. Januar 2021 betrug die mediane Behandlungsdauer 4,9 Monate im Cemiplimab-Arm und 3,9 Monate im CTx-Arm (Regeneron 2023b). Die Behandlung dauerte bei 29 Cemiplimab-Patientinnen (14,8 %) und drei Kontroll-Patientinnen (1,6 %) noch an, sieben Patientinnen (3,6 %) im Cemiplimab-Arm hatten die Behandlung protokollgemäß abgeschlossen (keine im CTx-Arm), und bei 158 Cemiplimab-Patientinnen (80,6 %) und 170 Kontroll-Patientinnen (92,9 %) kam es zu einem vorzeitigen Behandlungsabbruch, in erster Linie aufgrund einer Krankheitsprogression (62,2 % bzw. 75,4 %). Weitere 12 Patientinnen, zwei im Cemiplimab-Arm und 10 im CTx-Arm, wurden zwar randomisiert, aber nicht behandelt (Regeneron 2023b). Zum Datenschnitt 04. Januar 2022 erhielten noch zwei Patientinnen (1,0 %) im Cemiplimab-Arm Studienmedikation, 25 Patientinnen (12,8 %) hatten die Behandlung protokollgemäß abgeschlossen (jeweils keine im CTx-Arm). Der Anteil der Patientinnen mit vorzeitigem Behandlungsabbruch (85,2 % im Cemiplimab-Arm und 94,5 % im CTx-Arm) und Krankheitsprogression (65,3 % im Cemiplimab-Arm und 76,0 % im CTx-Arm) als primärem Abbruchgrund änderte sich in beiden Studienarmen nur geringfügig gegenüber dem Datenschnitt vom 04. Januar 2021 (Regeneron 2023b).

Die Studie R2810-ONC-1676 entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzklasse Ib (G-BA 2023). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten in der Studie adäquat und verdeckt mit Hilfe eines IWRS. Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung der Studienergebnisse dar, da die patientenrelevanten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte von einem IDMC bewertet wurden, dessen Mitglieder nur im Falle einer notwendigen Risiko-Nutzen-Abschätzung Informationen zur Zuteilung der Studienmedikation erhielten. Eine objektive Erhebung der Endpunkte kann somit garantiert werden. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben ist definitionsgemäß keiner subjektiven Beurteilung unterworfen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder, wie bei den Endpunkten aus den Kategorien HRQoL und Nebenwirkungen sowie den Subgruppenanalysen, gemäß Verfahrensordnung des G-BA

berichtet werden (G-BA 2023). Darüber hinaus lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Es kann daher von einer hohen Qualität der Studie R2810-ONC-1676 ausgegangen werden. Auf Studienebene sowie auf Ebene des Endpunktes OS ist darüber hinaus eine hohe Ergebnissicherheit anzunehmen.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab im vorliegenden AWG wird anhand der Studie R2810-ONC-1676 über einen direkten Vergleich von Cemiplimab gegenüber einer CTx nach ärztlicher Maßgabe mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin als Monotherapie geführt.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

**Zusammenfassend zeigen sich statistisch signifikante Vorteile im primären Studienendpunkt Gesamtüberleben und im sekundären Studienendpunkt Progressionsfreies Überleben sowie zum Teil erhebliche Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und den statistisch signifikanten Vorteilen hinsichtlich Sicherheit und Verträglichkeit. Unter Berücksichtigung dieser Vorteile ergibt sich in der Gesamtschau mit dem bekannten und gegenüber der Chemotherapie vorteilhafterm Verträglichkeitsprofil für Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, der durch Vorteile in allen Kategorien der Patientenrelevanz gestützt wird.**

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse, Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab vs. CTx nach ärztlicher Maßgabe auf Endpunktebene

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	
<b>Mortalität</b>						
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] <b>0,0026</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	140/196 (71,4)	12,4	151/183 (82,5)	8,0	HR 0,63 [0,50; 0,79] <b>0,0001</b>	
<b>Morbidität</b>						
PFS	160/196 (81,6)	2,8	165/183 (90,2)	2,9	HR 0,77 [0,62; 0,97] <b>0,0245</b>	Hinweis für einen geringen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	77/196 (39,3)	4,2	42/183 (23,0)	7,3	HR 1,64 [1,12; 2,4] <b>0,0110</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schmerz	81/196 (41,3)	2,8	60/183 (32,8)	3,0	HR 1,27 [0,89; 1,79] 0,1883	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	35/196 (17,9)	1,9	26/183 (14,2)	2,8	HR 1,27 [0,74; 2,19] 0,3840	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	42/196 (21,4)	2,8	24/183 (13,1)	5,1	HR 1,63 [0,97; 2,76] 0,0663	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	55/196 (28,1)	2,9	32/183 (17,5)	5,0	HR 1,36 [0,87; 2,13] 0,1788	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Appetit- verlust	46/196 (23,5)	2,8	34/183 (18,6)	3,5	HR 1,23 [0,78; 1,94] 0,3768	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	52/196 (26,5)	2,8	29/183 (15,8)	3,1	HR 1,37 [0,85; 2,22] 0,1916	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	31/196 (15,8)	1,6	17/183 (9,3)	1,8	HR 1,30 [0,67; 2,55] 0,4360	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	48/196 (24,5)	2,9	37/183 (20,2)	3,5	HR 1,20 [0,77; 1,86] 0,4228	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	111/196 (56,6)	2,8	97/183 (53,0)	2,0	HR 0,82 [0,62; 1,09] 0,1660	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz	85/196 (43,4)	4,3	91/183 (49,7)	2,8	HR 0,63 [0,47; 0,86] <b>0,0034</b>	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] <b>&lt; 0,0001</b>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Dyspnoe	69/196 (35,2)	7,6	62/183 (33,9)	5,9	HR 0,75 [0,52; 1,07] 0,1127	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	78/196 (39,8)	4,4	70/183 (38,3)	4,3	HR 0,81 [0,58; 1,12] 0,2039	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	80/196 (40,8)	5,7	84/183 (45,9)	3,1	HR 0,58 [0,42; 0,80] <b>0,0008</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	74/196 (37,8)	8,2	65/183 (35,5)	4,4	HR 0,72 [0,51; 1,01] 0,0572	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	58/196 (29,6)	8,4	48/183 (26,2)	8,8	HR 0,82 [0,56; 1,22] 0,3264	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	58/196 (29,6)	10,1	45/183 (24,6)	8,8	HR 0,85 [0,57; 1,26] 0,4172	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	39/196 (19,9)	21,9	22/183 (12,0)	14,7	HR 1,31 [0,77; 2,23] 0,3176	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Schmerzen	50/196 (25,5)	11,2	34/183 (18,6)	NE	HR 1,10 [0,70; 1,73] 0,6801	Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	24/196 (12,2)	7,9	18/183 (9,8)	4,5	HR 0,91 [0,47; 1,78] 0,7790	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	30/196 (15,3)	9,0	13/183 (7,1)	NE	HR 1,70 [0,86; 3,36] 0,1247	Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosig- keit	35/196 (17,9)	12,6	18/183 (9,8)	NE	HR 1,52 [0,85; 2,72] 0,1542	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	31/196 (15,8)	12,5	20/183 (10,9)	NE	HR 1,33 [0,73; 2,41] 0,3474	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	30/196 (15,3)	9,7	21/183 (11,5)	NE	HR 0,79 [0,44; 1,43] 0,4394	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	23/196 (11,7)	6,1	13/183 (7,1)	2,3	HR 0,92 [0,41; 2,04] 0,8348	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	26/196 (13,3)	NE	20/183 (10,9)	NE	HR 0,94 [0,51; 1,71] 0,8302	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Erschöpfung / Fatigue	79/196 (40,3)	10,1	74/183 (40,4)	4,4	HR 0,67 [0,48; 0,94] <b>0,0196</b>	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] <b>0,0021</b>	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] <b>0,0020</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	35/196 (17,9)	NE	41/183 (22,4)	10,4	HR 0,53 [0,33; 0,85] <b>0,0086</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schlaflosig- keit	47/196 (24,0)	16,8	41/183 (22,4)	9,7	HR 0,69 [0,44; 1,08] 0,1015	Zusatznutzen nicht belegt
Appetit- verlust	49/196 (25,0)	NE	53/183 (29,0)	9,2	HR 0,56 [0,37; 0,84] <b>0,0048</b>	Anhaltspunkt für einen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
						beträchtlichen Zusatznutzen
Obstipation	40/196 (20,4)	NE	43/183 (23,5)	11,5	HR 0,61 [0,39; 0,95] <b>0,0301</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Diarrhö	24/196 (12,2)	NE	21/183 (11,5)	NE	HR 0,64 [0,34; 1,19] 0,1545	Zusatznutzen nicht belegt
Finanzielle Probleme	37/196 (18,9)	NE	36/183 (19,7)	11,5	HR 0,53 [0,33; 0,86] <b>0,0102</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Lebensqualität</b>						
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
Zeit bis zur ersten Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	53/196 (27,0)	5,6	21/183 (11,5)	NE	HR 2,46 [1,46; 4,12] <b>0,0007</b>	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] <b>0,0066</b>	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] <b>0,0254</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	54/196 (27,6)	2,8	37/183 (20,2)	3,0	HR 1,04 [0,67; 1,62] 0,8590	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	69/196 (35,2)	1,8	40/183 (21,9)	4,2	HR 1,78 [1,18; 2,68] <b>0,0058</b>	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] <b>0,0051</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
Physische Funktion	89/196 (45,4)	6,2	83/183 (45,4)	4,1	HR 0,62 [0,45; 0,85] <b>0,0034</b>	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] <b>0,0026</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	68/196 (34,7)	7,3	64/183 (35,0)	5,3	HR 0,72 [0,50; 1,02] 0,0650	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	90/196 (45,9)	5,6	72/183 (39,3)	3,2	HR 0,85 [0,62; 1,16] 0,2992	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	76/196 (38,8)	5,8	78/183 (42,6)	4,2	HR 0,65 [0,47; 0,91] <b>0,0106</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	87/196 (44,4)	5,8	84/183 (45,9)	3,5	HR 0,75 [0,55; 1,03] 0,0774	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	31/196 (15,8)	NE	10/183 (5,5)	NE	HR 2,33 [1,13; 4,80] <b>0,0215</b>	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] <b>0,0373</b>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	30/196 (15,3)	NE	17/183 (9,3)	NE	HR 1,11 [0,60; 2,04] 0,7344	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	28/196 (14,3)	18,0	19/183 (10,4)	NE	HR 0,89 [0,48; 1,63] 0,6976	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Funktion	42/196 (21,4)	8,4	24/183 (13,1)	NE	HR 1,51 [0,91; 2,51] 0,1122	Zusatznutzen nicht belegt
Globaler Gesundheits status / Lebens- qualität	36/196 (18,4)	NE	17/183 (9,3)	NE	HR 1,57 [0,87; 2,82] 0,1318	Zusatznutzen nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte						
Physische Funktion	56/196 (28,6)	15,3	64/183 (35,0)	6,7	HR 0,49 [0,34; 0,72] <b>0,0003</b>	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] <b>0,0015</b>	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] <b>0,0296</b>	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] <b>0,0058</b>	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] <b>0,0017</b>	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] <b>0,0006</b>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit</b>						
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] <b>0,0009</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	175/195 (89,7)	0,6	153/172 (89,0)	0,2	HR 0,69 [0,55; 0,86] <b>0,0009</b>	
Schwere UE (CTCAE- Grad $\geq 3$ )	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] <b>0,0165</b>	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	98/195 (50,3)	7,2	88/172 (51,2)	3,6	HR 0,69 [0,52; 0,93] <b>0,0157</b>	



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	
SUE	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Zusatznutzen nicht belegt
	56/195 (28,7)	Median nicht erreicht	52/172 (30,2)	Median nicht erreicht	HR 0,77 [0,53; 1,14] 0,1898	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	61/195 (31,3)	20,6	52/172 (30,2)	Median nicht erreicht	HR 0,78 [0,53; 1,14] 0,2030	
UE, die zum Therapieab- bruch führten	1. Datenschnitt (04.01.2021)					Zusatznutzen nicht belegt
	20/195 (10,3)	Median nicht erreicht	8/172 (4,7)	Median nicht erreicht	HR 1,59 [0,69; 3,68] 0,2799	
	2. Datenschnitt (04.01.2022)					
	21/195 (10,8)	Median nicht erreicht	8/172 (4,7)	Median nicht erreicht	HR 1,59 [0,69; 3,67] 0,2818	
<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; NE: Nicht berechenbar (<i>not evaluable</i>); 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>						

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 Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch konnten keine endpunktübergreifenden Effektmodifikationen festgestellt werden. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Somit werden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

## Mortalität

### *Gesamtüberleben (OS)*

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS 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 stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell (HR 0,68; 95 % 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 %. Die Subgruppenanalysen zeigen keinen konsistenten Hinweis auf einen relevanten Effektmodifikator, welcher bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation. Der zweite, reifere Datenschnitt 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]). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt OS.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

In der Analyse des Endpunktes PFS der Studie R2810-ONC-1676 zeigte sich im Behandlungsverlauf ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,77; 95 %-KI [0,62; 0,97]), wenngleich 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 der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patientinnen im Cemiplimab-Arm gegenüber denjenigen im CTx-Arm. Es liegen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme für eine Subgruppe des sekundären Endpunktes PFS vor. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation. Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse zeigte sich somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** für den patientenrelevanten Endpunkt PFS.

### *EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen*

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 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).

#### *Erschöpfung/Fatigue*

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

Hinsichtlich der Symptomatik Erschöpfung / Fatigue verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,67; 95 %-KI [0,48; 0,94]). Die Symptomatik der Erschöpfung / Fatigue verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,64; 95 %-KI [1,12; 2,40]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

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.

#### *Schmerz*

Die Symptomatik Schmerz verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,63; 95 %-KI [0,47; 0,86]), außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,54; 95 %-KI [0,37; 0,80]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### *Übelkeit und Erbrechen*

Die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,44; 95 %-KI [0,31; 0,61]), außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,49; 95 %-KI [0,31; 0,77]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### *Appetitverlust*

Die Symptomatik Appetitverlust verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,58; 95 %-KI [0,42; 0,80]), außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab

die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,56; 95 %-KI [0,37; 0,84]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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.

#### *Dyspnoe*

Die Symptomatik Dyspnoe verschlechterte sich dauerhaft erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,53; 95 %-KI [0,33; 0,85]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### *Obstipation*

Die Symptomatik Obstipation verschlechterte sich dauerhaft erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,61; 95 %-KI [0,39; 0,95]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

#### *Finanzielle Probleme*

Die Domäne Finanzielle Probleme verschlechterte sich dauerhaft erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,53; 95 %-KI [0,33; 0,86]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen keine Subgruppeneffekte vor, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patientinnen über die Hauptanalysen erfolgt.

Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte über EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der ZVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen***

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.

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.

Hinsichtlich der Physischen Funktion und der Rollenfunktion ist Cemiplimab in allen betrachteten Aspekten - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung - der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe überlegen.

#### *Physische Funktion*

Die Physische Funktion verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,62; 95 %-KI [0,45; 0,85]). Außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,49; 95 %-KI [0,34; 0,72]). Die Physische Funktion verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 2,46; 95 %-KI [1,46; 4,12]), außerdem erreichten die Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verbesserung dieser Symptomatik schneller im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 2,33; 95 %-KI [1,13; 4,80]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### *Rollenfunktion*

Die Rollenfunktion verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,62; 95 %-KI [0,46; 0,85]), außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,54; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Die Rollenfunktion verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,82; 95 %-KI [1,18; 2,81]), außerdem erreichten die Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verbesserung schneller im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,90; 95 %-KI [1,04; 3,49]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### *Soziale Funktion*

Die Soziale Funktion verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,65; 95 %-KI [0,47; 0,91]), außerdem verzögerte sich für Patientinnen unter Cemiplimab die dauerhafte Verschlechterung im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,51; 95 %-KI [0,33; 0,78]). Die Soziale Funktion verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,78; 95 %-KI [1,18; 2,68]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### *Emotionale Funktion*

Die Emotionale Funktion verschlechterte sich dauerhaft später und seltener im Vergleich zu CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,58; 95 %-KI [0,35; 0,95]). Die Emotionale Funktion verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,61; 95 %-KI [1,06; 2,44]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.**

### *Kognitive Funktion*

Die Kognitive Funktion verschlechterte sich dauerhaft erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,55; 95 %-KI [0,36; 0,84]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

### *Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität*

Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität verschlechterte sich dauerhaft erst später und seltener bei Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit Patientinnen unter CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 0,52; 95 %-KI [0,36; 0,76]). Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität verbesserte sich erstmalig früher und häufiger für Patientinnen unter Cemiplimab verglichen mit CTx nach ärztlicher Maßgabe (HR 1,78; 95 %-KI [1,19; 2,65]). Die Ergebnisse entsprechen gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einem **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Subgruppeneffekte vor, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patientinnen über die Hauptanalysen erfolgt.

Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Für den Verträglichkeitsendpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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]). Die Kategorien SUE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigten weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Cemiplimab gegenüber CTx nach ärztlicher Maßgabe. Bei der Betrachtung der SOC und 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. Bei UE jeglichen Schweregrades war die Zeit bis zum Auftreten in der jeweiligen SOC statistisch signifikant länger zugunsten von Cemiplimab für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes. Einzig für die SOC Endokrine Erkrankungen liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von CTx nach ärztlicher Maßgabe vor. Bei UE jeglichen Schweregrades war die Zeit bis zum Auftreten nach jeweiligem PT statistisch signifikant länger zugunsten von Cemiplimab für die PT Anämie, Neutropenie, Übelkeit, Stomatitis, Asthenie und Hyperglykämie. Für kein PT liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für CTx nach ärztlicher Maßgabe vor. Für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und den PT Anämie liegen darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für Cemiplimab bei den SUE und den Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor. Für den PT Neutropenie liegt des Weiteren ein statistisch signifikanter Vorteil für Cemiplimab bei den Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor. Es liegen keine relevanten Subgruppenergebnisse vor, die eine abweichende Betrachtung der Sicherheit und Verträglichkeit von Cemiplimab gegenüber der ZVT CTx nach ärztlicher Maßgabe erforderlich machen. Unter Berücksichtigung der behandelbaren Natur der Nebenwirkungen wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher insgesamt ein **Hinweis für einen geringeren Nutzen** abgeleitet.

#### **Gesamtschau**

**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.**

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-96: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen



## **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend

### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend

### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. Langversion 2.2 - März 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, abgerufen am: 08.12.2022.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2019. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (ArzneimittelNutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV): Stand: Zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>, abgerufen am: 06.03.2023.
4. Cella D., Herbst R. S., Lynch T. J. et al. 2005. *Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (13), S. 2946–2954.
5. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer*. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257267?term=NCT03257267&draw=2&rank=1>, abgerufen am: 06.03.2023.
6. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
7. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung*. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 107 (2), S. 120–128.
8. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 0000. *An open-label, randomized, phase 3 clinical trial of REGN2810 versus therapy of investigator's choice chemotherapy in recurrent or metastatic platinum-refractory cervical carcinoma*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=R2810-ONC-1676>, abgerufen am: 19.12.2022.

9. European Medicines Agency (EMA) 2012. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/answers-chmp-scientific-advisory-group-oncology-revision-anticancer-guideline_en.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
10. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
11. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf), abgerufen am: 21.07.2021.
12. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0026*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 13.12.2022.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: fortgeschrittenes, kleinzelliges Lungenkarzinom, Erstlinie, Kombination mit Carboplatin und Etoposid): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Atezolizumab\\_nAWG\\_D-491\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6475/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_nAWG_D-491_TrG.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich, Erstlinie, Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie).: Vom 14. Mai 2020*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14\\_AM-RL-XII\\_Pembrolizumab\\_D-508\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6562/2020-05-14_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-508_TrG.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-265. Cemiplimab zur Behandlung des Zervixkarzinoms*. Data on file.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 4. Februar 2023*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO\\_2022-10-20\\_iK\\_2023-02-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf), abgerufen am: 15.02.2023.
17. Hexal AG (Hexal) 2021. *FACHINFORMATION Topotecan HEXAL® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juli 2021*. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 22.02.2023.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>, abgerufen am: 19.12.2022.
19. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals (ICH) 2019. *What's New: MedDRA Version 22.1*. Verfügbar unter: [https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000353\\_whatsnew\\_22\\_1.pdf](https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/000353_whatsnew_22_1.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
20. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2022. *FACHINFORMATION KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2022*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 15.03.2023.
21. Müller V., Fuxius S., Steffens C.-C. et al. 2014. *Quality of life under capecitabine (Xeloda®) in patients with metastatic breast cancer: data from a german non-interventional surveillance study*. *Oncology Research and Treatment* 37 (12), S. 748–755.
22. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.03*. Verfügbar unter: [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf), abgerufen am: 19.12.2022.
23. Oaknin A., Monk B. J., Vergote I. et al. 2022. *EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 174, S. 299–309.
24. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020. *Independent Data Monitoring Committee Charter zur Studie R2810-ONC-1676*. Data on file.
25. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021. *Clinical Study Report: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma - R2810-ONC-1676*. Data on file.
26. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023a. *Zusatzanalysen (Abbildungen) zur Studie R2810-ONC-1676*. Data on file.
27. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023b. *Zusatzanalysen (Tabellen) zur Studie R2810-ONC-1676*. Data on file.
28. Robert Koch-Institut (RKI) 2020. *Gesundheitliche Lage der Frauen in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Gesundheitliche\\_Lage\\_der\\_Frauen\\_2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Gesundheitliche_Lage_der_Frauen_2020.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 01.07.2021.
29. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 31.03.2023.

30. STADAPHARM GmbH (Stada) 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) IFO-cell® 2 g/- 5 g: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: [www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de), abgerufen am: 06.03.2023.
31. Tewari K. S., Monk B. J., Vergote I. et al. 2022. *Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer*. The New England journal of medicine 386 (6), S. 544–555.
32. Wagner G. 2002. *II Lebensqualität: EORTC-QLQ C30*. Verfügbar unter: <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/B2.pdf>, abgerufen am: 19.12.2022.
33. WHO ICTRP 2023. *An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma*. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184042>, abgerufen am: 07.03.2023.
34. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association 94 (4), S. 451–455.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to February 27, 2023	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp cervical cancer/ or exp cervical carcinoma/	84130
2	((cervi* or endocervi* or ectocervi*) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*)).af.	165335
3	1 or 2	165335
<b>Intervention</b>		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	307
<b>Studientyp</b>		
5	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1062489
<b>Zusammenführung</b>		
6	3 and 4 and 5	6
7	remove duplicates from 6	6

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2023 February 27	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp cervical cancer/ or exp cervical carcinoma/	118265
2	((cervi* or endocervi* or ectocervi*) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*)).af.	237342



3	1 or 2	237342
<b>Intervention</b>		
4	exp Cemiplimab/	1495
5	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	1596
6	4 or 5	1596
<b>Studientyp</b>		
7	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2210558
<b>Zusammenführung</b>		
8	3 and 6 and 7	33
9	remove duplicates from 8	33

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.02.2023	
<b>Zeitsegment</b>	January 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	exp cervical cancer/ or exp cervical carcinoma/	2866
2	((cervi* or endocervi* or ectocervi*) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*)).af.	8648
3	1 or 2	8648
<b>Intervention</b>		
4	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	103
<b>Zusammenführung</b>		
5	3 and 4	18
6	remove duplicates from 5	17

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	28.02.2023	

<b>Zeitsegment</b>	2005 to February 22, 2023	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>Indikation</b>		
1	((cervi* or endocervi* or ectocervi*) and (cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*)).af.	641
<b>Intervention</b>		
2	(Cemiplimab* or REGN 2810 or REGN2810 or REGN-2810 or SAR?439684 or 6QVL057INT or 1801342?60?8 or Libtayo*).af.	2
<b>Zusammenführung</b>		
3	3 and 4	0
4	remove duplicates from 5	0

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	<a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>
Internetadresse	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
Datum der Suche	28.02.2023
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(cervical cancer OR cervical carcinoma) AND (Cemiplimab OR Cemiplimab-rwlc OR Libtayo OR REGN2810 OR SAR-439684 OR 6QVL057INT OR 1801342-60-8)
Link	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=%28cervical+cancer+OR+cervical+carcinoma%29+AND+%28Cemiplimab+OR+Cemiplimab-rwlc+OR+Libtayo+OR+REGN2810+OR+SAR-439684+OR+6QVL057INT+OR+1801342-60-8%29&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd_s=&amp;strd_e=&amp;prcd_s=&amp;prcd_e=&amp;sfpd_s=&amp;sfpd_e=&amp;rfpd_s=&amp;rfpd_e=&amp;lupd_s=&amp;lupd_e=&amp;sort=">https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&amp;term=%28cervical+cancer+OR+cervical+carcinoma%29+AND+%28Cemiplimab+OR+Cemiplimab-rwlc+OR+Libtayo+OR+REGN2810+OR+SAR-439684+OR+6QVL057INT+OR+1801342-60-8%29&amp;type=&amp;rslt=&amp;age_v=&amp;gndr=&amp;intr=&amp;titles=&amp;outc=&amp;spons=&amp;lead=&amp;id=&amp;cntry=&amp;state=&amp;city=&amp;dist=&amp;locn=&amp;rsub=&amp;strd_s=&amp;strd_e=&amp;prcd_s=&amp;prcd_e=&amp;sfpd_s=&amp;sfpd_e=&amp;rfpd_s=&amp;rfpd_e=&amp;lupd_s=&amp;lupd_e=&amp;sort=</a>
Treffer	15

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>
Datum der Suche	28.02.2023
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	(cervical cancer OR cervical carcinoma) AND (Cemiplimab OR REGN2810 OR SAR-439684 OR Libtayo)
Link	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28cervical+cancer+OR+cervical+carcinoma%29+AND+%28Cemiplimab+OR+REGN2810+OR+SAR-439684+OR+Libtayo%29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=%28cervical+cancer+OR+cervical+carcinoma%29+AND+%28Cemiplimab+OR+REGN2810+OR+SAR-439684+OR+Libtayo%29</a>
Treffer	2

Studienregister	ICTRP (WHO)
Internetadresse	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
Datum der Suche	28.02.2023
Eingabeoberfläche	Standard search – other terms
Suchstrategie	cervical cancer AND Cemiplimab OR cervical carcinoma AND Cemiplimab OR cervical cancer AND REGN2810 OR cervical carcinoma AND REGN2810 OR cervical cancer AND SAR-439684 OR cervical carcinoma AND SAR-439684 OR cervical cancer AND Libtayo OR cervical carcinoma AND Libtayo
Link	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
Treffer	2

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-1)
1	Nguyen JH, Epling D, Dolphin N, et al. 2022. <i>Population pharmacokinetics modeling and exposure-response analyses of cemiplimab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer</i> . CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.	A7
2	Randall LM. 2022. <i>The role of immunotherapy in recurrent or metastatic cervical cancer</i> . Clin Adv Hematol Oncol.	A7
3	Schmidt MW, Battista MJ, Schmidt M, et al. 2022. <i>Efficacy and Safety of Immunotherapy for Cervical Cancer-A Systematic Review of Clinical Trials</i> . Cancers (Basel).	A3
4	Wang Y, Chen C, Du W, et al. 2022. <i>Adverse Event Reporting Quality in Cancer Clinical Trials Evaluating Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: A Systematic Review</i> . Front Immunol.	A7
5	Xie Y, Kong W, Zhao X, et al. 2022. <i>Immune checkpoint inhibitors in cervical cancer: Current status and research progress</i> . Front Oncol.	A7

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *An Exploratory Tumor Biopsy-driven Study to Understand the Relationship Between Biomarkers and Clinical Response in Patients With Head and Neck Cancer Receiving REGN2810 (Anti-PD-1): NCT03198130 / R2810-ONC-1655 2016-004029-18*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198130>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
2. ClinicalTrialsGOV 2020. *In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol(r): NCT02423863 / ONC2014-001 1R44CA183075-01A1*. Oncovir, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
3. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Study of Cemiplimab With Chemotherapy and Immunotherapy in People With Head and Neck Cancer: NCT04722523 / 20-445*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722523>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
4. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cemiplimab in Treating Patients With Recurrent and Resectable Stage II-IV Head and Neck Cutaneous Squamous Cell Cancer Before Surgery: NCT03565783 / 2017-0332 NCI-2018-01313*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565783>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
5. ClinicalTrialsGOV 2021. *Cemiplimab, Low-Dose Paclitaxel and Carboplatin for the Treatment of Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT04862650 / OSU-20258 NCI-2021-02081*. Marcelo Bonomi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04862650>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

6. ClinicalTrialsGOV 2021. *Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors: NCT03684785 / AST-008-102*. Exicure, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

7. ClinicalTrialsGOV 2021. *Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC: NCT03916627 / R2810-ONC-1866*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916627>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

8. ClinicalTrialsGOV 2021. *Study of REGN6569 and Cemiplimab in Adult Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT04465487 / R6569-ONC-1933 2020-000075-20*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04465487>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

9. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors: NCT04305795 / ASP-1929-181*. Rakuten Medical, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305795>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

10. ClinicalTrialsGOV 2022. *Cemiplimab and ISA101b Vaccine in Adult Participants With Recurrent/Metastatic Human Papillomavirus (HPV)16 Cervical Cancer Who Have Experienced Disease Progression After First Line Chemotherapy: NCT04646005 / R2810-ONC-ISA-1981 2020-001239-29*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04646005>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

11. ClinicalTrialsGOV 2022. *Cemiplimab-rwlc for Unresectable Locally Recurrent and/or Metastatic CSCC: NCT04242173 / MCC-20114*. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242173>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

12. ClinicalTrialsGOV 2022. *Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT04157985 / 19-135*. Antoinette J Wozniak (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985>, abgerufen am: 03.04.2022.

Ausschlussgrund: A2 - Intervention.

13. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2 Trial of Maintenance Cemiplimab for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC): NCT04831450 / 20200543*. University of Miami (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04831450>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
14. ClinicalTrialsGOV 2022. *Study of Cemiplimab - TP Induction Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT05376553 / STUDY-21-01683*. Krzysztof Misiukiewicz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05376553>, abgerufen am: 27.02.2023.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
15. EU-Clinical Trials Register 0. *A Phase 2 Study of Cemiplimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, and ISA101b Vaccine in Patients with Recurrent/Metastatic HPV16 Cervical Cancer who have Experienced Disease Progression after First: 2020-001239-29 / R2810-ONC-ISA-1981*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-001239-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001239-29), abgerufen am: 01.03.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
16. EU-Clinical Trials Register 0. *An open-label, randomized, phase 3 clinical trial of REGN2810 versus therapy of investigator's choice chemotherapy in recurrent or metastatic platinum-refractory cervical carcinoma: 2017-000350-19 / R2810-ONC-1676*. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-000350-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000350-19), abgerufen am: 01.03.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
17. WHO ICTRP 2020. *Study of REGN2810 in Adults With Cervical Cancer: JPRN-JapicCTI-184042 / NCT03257267;2017-000350-19*. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184042>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.
18. WHO ICTRP 2022. *Cemiplimab and ISA101b Vaccine in Adult Participants With Recurrent/Metastatic Human Papillomavirus (HPV)16 Cervical Cancer Who Have Experienced Disease Progression After First Line Chemotherapy: NCT04646005 / 2020-001239-29;R2810-ONC-ISA-1981*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04646005>, abgerufen am: 03.04.2022.  
Ausschlussgrund: A1 - Patientenpopulation.

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.



**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-97 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie R2810-ONC-1676

Item	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Fragestellung:</u> Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe (CTx) bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, das nach platinbasierter Chemotherapie fortgeschritten ist.</p> <p><u>Primäres Ziel:</u> Bewertung des Gesamtüberlebens (<i>overall survival</i>, OS) unter Cemiplimab im Vergleich zu CTx bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit plattenepithelialer Histologie (<i>squamous cell carcinoma</i>, SCC) oder anderer geeigneter Histologie</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (<i>progression-free survival</i>, PFS) unter Cemiplimab versus CTx anhand der Version 1.1-Kriterien der „Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)“ Vergleich der objektiven Ansprechrates (<i>objective response rate</i>, ORR) (partielles Ansprechen (<i>partial response</i>, PR) plus komplettes Ansprechen (<i>complete response</i>, CR)) unter Cemiplimab versus CTx anhand der RECIST 1.1-Kriterien Vergleich der Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>, DOR) unter Cemiplimab versus CTx anhand der RECIST 1.1-Kriterien Vergleich der Sicherheitsprofile von Cemiplimab versus CTx anhand Dokumentation von unerwünschten Ereignissen (UE) Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>quality of life</i>, QoL) unter Cemiplimab versus CTx anhand des Fragebogens „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30“ (EORTC QLQ-C30)</p> <p><u>Explorative Ziele:</u> Messung der Serumkonzentration und Charakterisierung der Pharmakokinetik (PK) von Cemiplimab Beurteilung der Immunogenität von Cemiplimab Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen der klinischen Wirksamkeit von Cemiplimab und molekularen Merkmalen in vor der Behandlung gewonnenen Tumorproben</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Untersuchung der pharmakodynamischen Wirkung von Cemiplimab auf das Immunsystem in peripheren Blutproben</p> <p><u>Hypothesen:</u>  Nullhypothese: Die Überlebenskurve des OS für Cemiplimab ist identisch mit der für CTx.  Versus  Alternativhypothese: Die Überlebenskurve des OS für Cemiplimab ist der für CTx überlegen.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie</p> <p>Zuteilungsverhältnis 1:1</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt wurden sechs Amendments zum Original-Studienprotokoll vom 13. April 2017 erstellt, von denen das erste vor Einschluss des ersten Patienten verabschiedet wurde. Entsprechend gab es fünf Amendments nach Studienbeginn mit relevanten Änderungen der Methodik:</p> <p><u>Amendment 2 (03. November 2017):</u>  Ergänzung eines Zeitfensters zwischen Randomisierung und Behandlungsbeginn  Klarstellung einer nicht notwendigen Wiederholung einiger Untersuchungen aus dem Screening zu Zyklus 1/Tag 1 bei einer Zeitspanne dazwischen von maximal 72 Stunden  Reduzierung der Entnahme mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut  Ergänzung des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) als Stratifizierungsfaktor zur Randomisierung</p> <p><u>Amendment 3 - global (21. März 2018):</u>  Ergänzung der Erfassung von Begleitmedikation an Tag 42  Streichen von Ausschlusskriterium 10: bekannte Allergie gegenüber Doxycyclin oder Tetracyclin  Änderungen / Ergänzungen zum Studienablaufplan: ausgelassene Dosen der Studienmedikation oder Studienvisiten, Zeitfenster für die erste Dosis der Studienmedikation, Schwangerschaftstest, Blutprobenentnahme zur Anti-drug Antibody-Analyse sowie Zeitpunkt der Visiten in der Nachbeobachtungsphase betreffend</p> <p><u>Amendment 4 (16. August 2018):</u>  Streichen der Forderung zur Aufnahme von Patientinnen mit platin-refraktärer Erkrankung  Streichen der Forderung einer Progression der rezidierten oder metastasierten Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach der letzten Dosis einer vorherigen Platintherapie  Ersetzen der Nachbeobachtungsphase bis Tod oder Studienende durch Überlebens-Follow-up im Anschluss an die Nachbeobachtungsphase</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Klarstellung der nicht erlaubten Aufnahme von Patientinnen nach platinbasierter Radiochemotherapie gegen lokalisierte Erkrankung</p> <p>Ergänzung von Hinweisen zur Dosismodifikation bei Behandlung mit Irinotecan</p> <p>Ergänzung von Hinweisen zu Dosismodifikation und Regeln zum Behandlungsabbruch bei Behandlung mit Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe in Abhängigkeit des UE-Schweregrades</p> <p>Klarstellung der Möglichkeit, den EORTC QLQ-C30 anstelle an Tag 1 auch zu anderen Visiten im jeweiligen Infusionszyklus zu erheben</p> <p>Ergänzung einer Subgruppenanalyse: Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien (1, &gt; 1)</p> <p>Klarstellung der Möglichkeit, den Glukosespiegel prä- oder postprandial zu bestimmen</p> <p><u>Amendment 5 (08. März 2019):</u></p> <p>Aktualisierung zur Studienpopulation: Beschränkung der Aufnahme von Patientinnen mit Adenokarzinom und Erhöhung der Rekrutierung von Patientinnen mit SCC-Histologie aufgrund neuer Erkenntnisse aus onkologischen Studien zur Wirksamkeit einer PD-1/PD-L1-Blockade bei SCC-Histologie</p> <p>Erhöhung der Anzahl an Patientinnen auf etwa 534 zwecks Rekrutierung von 436 Patientinnen mit SCC-Histologie</p> <p>Aktualisierung des statistischen Analyseplans (<i>statistical analysis plan</i>, SAP) zur Priorisierung der Datenanalyse der Patientinnen mit SCC-Histologie gegenüber anderer Histologie des Zervixkarzinoms</p> <p>Aktualisierung der Studiendauer zur Ermöglichung der Aufnahme von 436 Patientinnen mit SCC-Histologie</p> <p>Streichen der Zwischenanalyse zur Zweckmäßigkeit aufgrund von Redundanz nach Vorliegen aktueller Daten zur Wirksamkeit der PD-L1-Blockade beim Zervixkarzinom</p> <p>Klarstellung einer Entnahme mononukleärer Zellen aus dem peripheren Blut als optionale und nur bei Patientinnen im Cemiplimab-Arm durchgeführte Maßnahme</p> <p>Ergänzung von Hinweisen zum möglichen erneuten Screening von Screening failures nach Unterzeichnung einer zusätzlichen Einwilligungserklärung</p> <p>Streichen der Aufzeichnung von Scans zur Bestätigung der Krankheitsprogression</p> <p>Ergänzung der Messung der Vitalparameter an Tag 15 eines jeden Infusionszyklus von Irinotecan</p> <p><u>Amendment 6 (26. Mai 2020):</u></p> <p>Ergänzung zweier Zwischenanalysen zur frühen Wirksamkeitsbeurteilung und Erhöhung der Fallzahl, um mit zwei Zwischenanalysen eine Power von 90 % beizubehalten.</p> <p>Review der Zwischenanalysen zur Wirksamkeit durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>, IDMC)</p>
4	Probanden / Patienten	

Item	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Rezidiertes, persistierendes und/oder metastasiertes Zervixkarzinom plattenepithelialer Histologie ohne kurative Behandlungsoption (Operation oder Strahlentherapie mit oder ohne Chemotherapie)</p> <p>Patientinnen mit geeigneter Histologie (plattenepithelial, Adenokarzinom und adenosquamöses Karzinom (AC)) werden gemäß Originalprotokoll bis einschließlich Protokoll-Amendment 4 in die Studie aufgenommen; AC wird stratifiziert als Adenokarzinom.</p> <p>Ab Protokoll-Amendment 5 kommen ausschließlich Patientinnen mit SCC zur Studienteilnahme in Betracht.</p> <p>Tumorprogression oder Rezidiv nach platinhaltiger Therapie (verabreicht zur Behandlung des metastasierten, persistierenden oder rezidierten Zervixkarzinoms)</p> <p>Messbare Erkrankung entsprechend den RECIST 1.1-Kriterien. Eine messbare Erkrankung wird definiert als mindestens eine messbare Läsion in mindestens einer Dimension (längster Durchmesser ist zu berücksichtigen) mit einer Größe von <math>\geq 10</math> mm, gemessen mittels Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) oder Schieblehre in der klinischen Untersuchung, oder mit einer Größe von <math>\geq 20</math> mm, gemessen mittels Röntgenthorax. Lymphknoten müssen eine Größe von <math>\geq 15</math> mm, gemessen mittels CT oder MRT, in der kurzen Achse aufweisen.</p> <p>Tumore innerhalb eines zuvor bestrahlten Areals werden als nicht-messbare Läsionen beurteilt, außer bei dokumentierter Progression oder bei erfolgter Biopsie, die das Fortbestehen des Tumors mindestens 90 Tage nach der Strahlentherapie bestätigt.</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status <math>\leq 1</math></p> <p>Alter <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>Leberfunktion:</p> <p>Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> obere Normgrenze (Upper limit of normal, ULN) (bei Lebermetastasen <math>\leq 3 \times</math> ULN); Patientinnen mit Gilbert Syndrom und Gesamt-Bilirubin bis zu <math>3 \times</math> ULN konnten nach Absprache mit und Genehmigung durch den medizinischen Monitor zur Studienteilnahme geeignet sein.</p> <p>Transaminasen <math>\leq 3 \times</math> ULN (bei Lebermetastasen <math>\leq 5 \times</math> ULN)</p> <p>Alkalische Phosphatase <math>\leq 2,5 \times</math> ULN (bei Leber- oder Knochenmetastasen <math>\leq 5,0 \times</math> ULN)</p> <p>Nierenfunktion: Serum-Kreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance <math>&gt; 45</math> ml/min</p> <p>Knochenmarksfunktion:</p> <p>Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> g/dl</p> <p>Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></p> <p>Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^9/l</math></p> <p>Lebenserwartung von <math>&gt; 12</math> Wochen</p> <p>Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Klinikbesuche und studienbezogene Abläufe einzuhalten</p> <p>Unterzeichnung der Einverständniserklärung</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fähigkeit, die studienbezogenen Fragebögen zu verstehen und auszufüllen</p> <p>Erfüllung wenigstens eines der folgenden Kriterien hinsichtlich vorheriger Bevacizumab-Therapie:</p> <p>Vorherige Bevacizumab-Therapie, die aufgrund einer Krankheitsprogression beendet wurde</p> <p>Vorherige Bevacizumab-Therapie, die aufgrund von Toxizität beendet wurde</p> <p>Fehlende Eignung für eine Bevacizumab-Therapie aufgrund von (i) inakzeptablem Risiko einer Fistelbildung, (ii) schlecht kontrollierter Hypertonie oder (iii) Erkrankung mit niedrigem Risiko entsprechend den Moore-Kriterien</p> <p>Verweigerung einer vorherigen Bevacizumab-Therapie</p> <p>Keine Möglichkeit, eine Bevacizumab-Therapie zu erhalten aus logistischen Gründen (z.B. lebte in einer Region, in der Bevacizumab für Patientinnen mit Zervixkarzinom nicht kommerziell verfügbar war oder die Patientin keinen Versicherungsschutz für Bevacizumab hatte)</p> <p>Erfüllung wenigstens eines der folgenden Kriterien hinsichtlich vorheriger Paclitaxel-Therapie:</p> <p>Vorherige Paclitaxel-haltige Therapie, die aufgrund einer Krankheitsprogression beendet wurde</p> <p>Vorherige Paclitaxel-haltige Therapie, die aufgrund von Toxizität beendet wurde</p> <p>Fehlende Eignung für eine Paclitaxel-haltige Therapie aufgrund von (i) Neuropathie oder (ii) Allergie gegenüber Paclitaxel oder seinen Bestandteilen</p> <p>Verweigerung einer vorherigen Paclitaxel-haltigen Therapie</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Anhaltende oder neue (innerhalb von fünf Jahren) Anzeichen einer signifikanten Autoimmunerkrankung, die eine Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva erforderte, verbunden mit einem höheren Risiko für schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (UE); ausgenommen Vitiligo, abgeklungenes Asthma in der Kindheit, Typ-1-Diabetes, Resthypothyreose, die ausschließlich eine Hormonsubstitution erforderte, oder Psoriasis ohne systemischen Behandlungsbedarf</p> <p>Vorherige Therapie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor</p> <p>Vorherige Therapie mit anderen systemischen Immunmodulatoren (a) innerhalb von weniger als vier Wochen (28 Tage) vor Studienbeginn oder (b) assoziiert mit Immunreaktionen jeglichen Grades innerhalb von 90 Tagen vor Studienbeginn oder (c) in Verbindung mit einer Toxizität, die zum Absetzen der Immunmodulationstherapie führte. Zu den Immunmodulatoren zählen therapeutische Impfstoffe, Zytokine (außer Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor oder Erythropoietin) oder Wirkstoffe, die das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen 4 (CTLA-4), 4-1BB (CD137), PI 3-K-delta, LAG3 oder OX-40 adressieren.</p> <p>Vorgeschichte von möglicherweise aktiven Hirnmetastasen (bildgebende Untersuchung des Gehirns nur erforderlich bei Verdacht auf Hirnmetastasen). Patientinnen mit vorheriger</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung von Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, sofern die Bildgebung während der Screening-Phase keinen Hinweis auf eine Krankheitsprogression für mindestens sechs Wochen liefert, es keinen Hinweis auf neue oder wachsende Hirnmetastasen gibt und die Patientin keine immunsuppressiven Dosen systemischer Kortikosteroide zur Behandlung der Hirnmetasen innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe) benötigt.</p> <p>Immunsuppressive Kortikosteroid-Dosen (&gt; 10 mg Prednison/Tag oder Äquivalent) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p>Behandlungsbedürftige aktive bakterielle, virale, fungale oder mykobakterielle Infektion, einschließlich bekannter Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV)</p> <p>Vorgeschichte einer Pneumonitis innerhalb der letzten fünf Jahre</p> <p>Jede Anti-Krebs-Therapie (Chemotherapie, zielgerichtete systemische Therapie, fotodynamische Therapie), Prüfmedikation oder Standardbehandlung innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe) oder während der Studiendauer geplant (Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab erlaubt)</p> <p>Vorgeschichte dokumentierter allergischer Reaktionen oder akuter Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung mit der Gabe von Antikörpern</p> <p>Gleichzeitige andere maligne Erkrankung als Zervixkarzinom und/oder Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung als Zervixkarzinom innerhalb von drei Jahren vor der ersten geplanten Verabreichung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe); ausgenommen Tumore mit vernachlässigbarem Risiko von Metastasierung oder Tod, beispielsweise angemessen behandeltes kutanes Plattenepithelkarzinom oder Basalzellkarzinom der Haut oder duktales Mammakarzinom in situ. Patientinnen mit hämatologischen Malignomen (z.B. chronische lymphatische Leukämie) sind ausgeschlossen.</p> <p>Jedes akute oder chronische psychische Problem, aufgrund dessen die Patientin nach Ansicht des Prüfarztes für eine Studienteilnahme ungeeignet erscheint</p> <p>Patientinnen mit Vorgeschichte einer soliden Organtransplantation (Patientinnen mit vorheriger Hornhauttransplantation können nach Absprache mit und Genehmigung durch den medizinischen Monitor an der Studie teilnehmen).</p> <p>Jede medizinische Komorbidität, Auffälligkeit bei der körperlichen Untersuchung, metabolische Dysfunktion oder klinische Laborabweichungen, die die Patientin nach Ansicht des Prüfarztes aufgrund hoher Sicherheitsrisiken und/oder möglicher Beeinflussung der Interpretation der Studienergebnisse ungeeignet für eine Studienteilnahme erscheinen lassen</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht willens sind, vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation, während der Studie und bis zu sechs Monate nach der letzten Dosis eine hochwirksame Methode der Kontrazeption zu praktizieren. Hochwirksame Kontrazeptionsmethoden umfassen die Anwendung einer kombinierten (Östrogen und Gestagen enthaltenden) hormonellen Kontrazeption (oral, intravaginal, transdermal) oder einer hormonellen Kontrazeption ausschließlich mit Gestagen (oral, intravaginal, implantierbar), zusammen mit der Verhinderung des Eisprungs, die zwei oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening eingeleitet wurde; Intrauterinpeessar; intrauterines Hormonfreisetzungssystem; bilaterale Tubenligatur; einen vasktomierten Partner und/oder sexuelle Abstinenz</p> <p>Patientinnen, die auf Anordnung einer Justiz- oder Verwaltungsbehörde in eine Einrichtung eingewiesen wurden</p> <p>Vorbehandlung mit Idelalisib</p> <p>Behandlung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation (Cemiplimab oder Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe), während der Studie und bis zu fünf Halbwertszeiten nach der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Nicht-interventionelle Studien und Anwendungsbeobachtungen sind erlaubt.</p> <p>Mitglied des Studienteams und/oder der eigenen Familie</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Regeneron Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>Die Studie wird in 97 Zentren in 14 Ländern durchgeführt.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Cemiplimab:</u> 350 mg intravenös (i.v.) über 30 Minuten alle drei Wochen (q3w), Dauer bis zu 96 Wochen (16 Zyklen à 6 Wochen)</p> <p><u>Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe:</u> Dauer bis zu 96 Wochen: Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1, q3w oder Topotecan 1 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1-5, q3w oder Irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1, 8, 15 und 22, gefolgt von 10-14 Tagen Pause, q42d (6-Wochen Zyklus) oder Gemcitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 und 8, q3w oder Vinorelbin 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tagen 1 und 8, q3w</p>
6	Zielkriterien	
6a	Primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf.	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> OS OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und</p>



Item	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfach-beobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patientinnen ohne dokumentiertes Sterbedatum zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 04. Januar 2021 wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>PFS PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Tumorprogression anhand der RECIST 1.1-Kriterien oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Es wurden folgende Zensierungsregeln angewandt:</p> <p>Patientinnen ohne dokumentierte Tumorprogression oder Tod wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag.</p> <p>Patientinnen ohne auswertbare Tumorbeurteilung nach Randomisierung, die noch lebten, wurden zum Datum der Randomisierung zensiert.</p> <p>ORR ORR wurde definiert als Anteil der Patientinnen mit CR oder PR im Full-Analysis-Set (FAS). Sie wurde erfasst vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was früher eintrat.</p> <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>DOR DOR wurde definiert als Zeitspanne zwischen dem dokumentierten initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression anhand der RECIST 1.1-Kriterien oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>QoL QoL wurde anhand des EORTC QLQ-C30 erfasst. Der Fragebogen wurde zu Screening, am ersten Tag oder zu anderen Visiten im jeweiligen Infusionszyklus sowie zu den Visiten 1 und 2 in der Nachbeobachtungsphase erhoben.</p> <p>Nebenwirkungen Zur Bewertung der Patientensicherheit stand ein verblindetes unabhängiges Datenüberwachungskomitee (<i>Independent Data Monitoring Committee</i>, IDMC) zur Verfügung. Folgende sicherheitsrelevanten Zielkriterien wurden berücksichtigt:</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) Schwerwiegende UE (SUE) Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) Tod Abnormale Laborwerte</p> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u> Pharmakokinetik Anti-drug Antibody-Analysen Beziehung zwischen Wirksamkeitseindpunkten und bestimmten Biomarkern in Tumor und peripherem Blut</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Nicht zutreffend.

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Fallzahl wurde mit Amendment 6 auf etwa 590 aufgenommene Patientinnen festgelegt, davon 460 mit SCC.</p> <p>Es wird von einem medianen OS der Patientinnen mit SCC von 7 Monaten im CTx-Arm und 10 Monaten im Cemiplimab-Arm ausgegangen. Diese Annahmen entsprechen einer Verlängerung des medianen OS von etwa 42,8 % und einer Hazard Ratio (HR) von 0,7, sofern das OS in beiden Behandlungsgruppen exponentiell verteilt ist. Insgesamt 340 OS-Ereignisse bei den Patientinnen mit SCC werden als notwendig erachtet, um eine Power von etwa 90 % zum Nachweis einer HR von 0,7 auf dem einseitigen Alphaniveau von 0,025 zu ergeben.</p> <p>Ausgehend von einer Rekrutierungsrate von mehr als 24 Monaten (2 Patientinnen pro Monat in den ersten 5 Monaten, 9 Patientinnen pro Monat in den Monaten 6 bis 16, 20 Patientinnen pro Monat in den Monaten 17 bis 23 und 22 Patientinnen pro Monat in Monat 24 und darüber hinaus) und einer Abbruchrate von 10 % pro Jahr, ergeben sich bei Randomisierung von 460 Patientinnen mit SCC 340 Ereignisse für die OS-Analyse etwa 42 Monate nach Randomisierung der ersten Patientin.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Aufnahme von 460 Patientinnen wird mit einer Gesamtzahl von 590 aufgenommenen Patientinnen gerechnet (platteneitheliale plus nicht-platteneitheliale Histologie). Die Gesamtzahl der aufzunehmenden Patientinnen hängt von der Anzahl der Patientinnen mit AC ab, die zum Zeitpunkt der Implementierung von Amendment 5 rekrutiert wurden. Sofern die HR 0,7 beträgt, ist die Power zur Analyse des OS in der Gesamtpopulation höher als 90 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt OS waren zwei Zwischenanalysen anhand der Lan-DeMets (O'Brian-Fleming) Alpha Spending Function geplant:</p> <p>Zwischenanalyse 1 nach etwa 238 Todesfällen (70 % der gesamten OS-Ereignisse)</p> <p>Zwischenanalyse 2 nach etwa 289 Todesfällen (85 % der gesamten OS-Ereignisse)</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems ( <i>interactive web response system, IWRS</i> ).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patientinnen, die die Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 1:1 einem der beiden Studienarme zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach</p> <p>Histologie: Plattenepithel, Adenokarzinom (adenosquamöses Karzinom wurde zur Stratifizierung dem Adenokarzinom zugerechnet)</p> <p>Geografischer Region: Nordamerika, Asien, Rest der Welt</p>

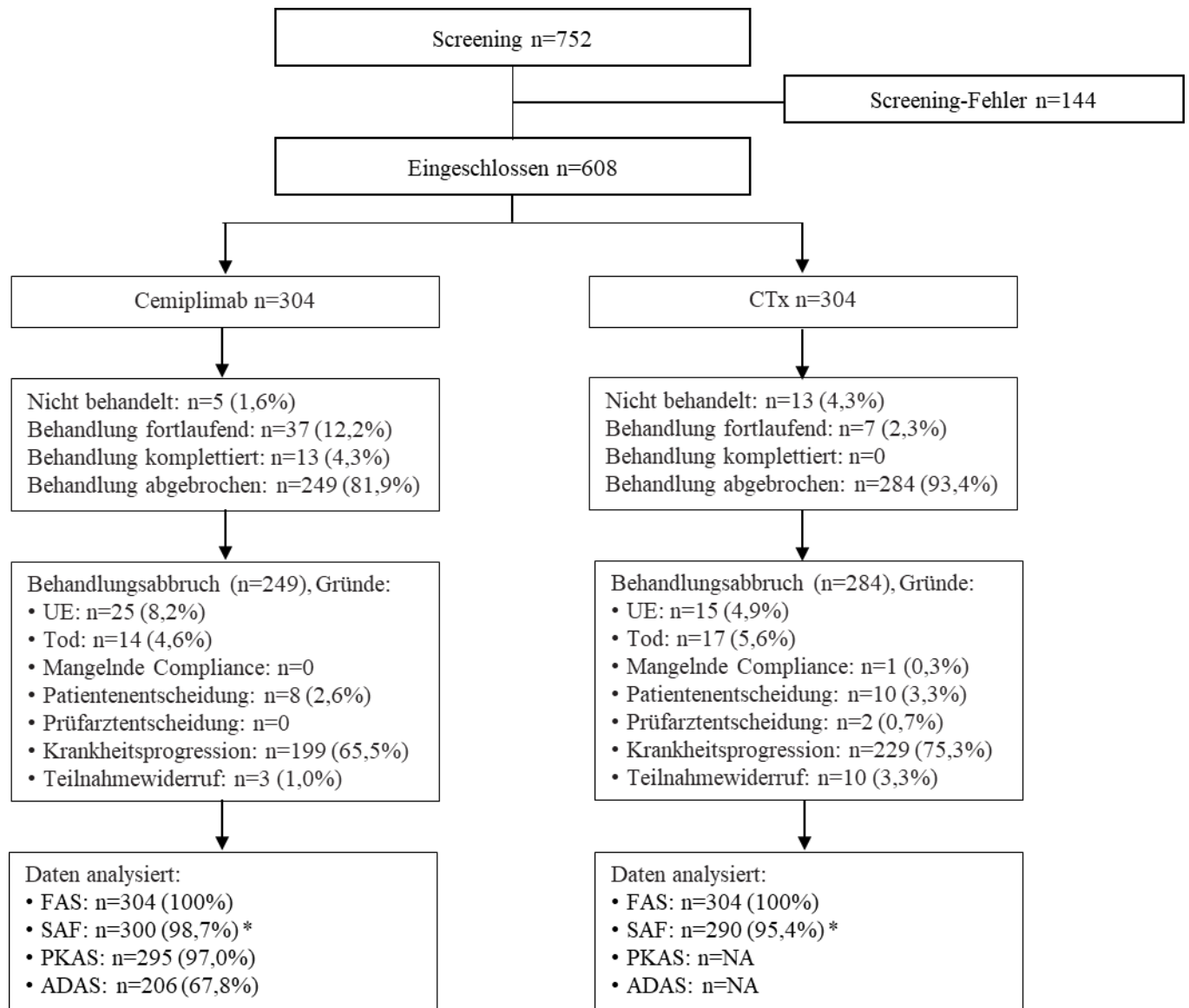
Item	Charakteristikum	Studieninformation
		Vortherapie mit Bevacizumab: ja, nein ECOG-PS: 0, 1
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlungsfolge für Cemiplimab oder CTx war weder für die Patientin noch für das mit der Studiendurchführung betraute Personal am Zentrum vorhersehbar, da Randomisierungsnummer und zugehörige Studienmedikation vom Prüfarzt über das IWRS beantragt wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierungsliste wurde vom Sponsor der Studie, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., erstellt. Die Zuteilung der Patientinnen zu Cemiplimab oder CTx erfolgte zentral über die vom IWRS an den designierten Studienpharmazeuten oder einen qualifizierten Stellvertreter übermittelte Behandlung. Der Prüfarzt kontaktierte das IWRS, nachdem die Patientin die zu Screening erforderlichen Untersuchungen erfolgreich abgeschlossen hatte und die Eignung vom Prüfarzt bestätigt worden war. Die Wahl der Chemotherapie aus den Optionen für den CTx-Arm lag im Ermessen des Prüfarztes und wurde für jede Patientin vor der Randomisierung festgelegt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte basierte auf dem FAS, das alle randomisierten Patientinnen umfasste. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt OS wurde für die Patientinnen mit SCC mittels Log-Rank-Test, stratifiziert nach geografischer Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) berechnet. HR und zugehöriges 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit der Efron-Methode

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zur Handhabung von Mehrfachwerten und mit der Behandlung als Kovariate geschätzt. Das mediane OS sowie das OS zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 6, 12, 18, 24 Monaten) wurden unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers für die beiden Behandlungsarme berechnet und mit den zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Bei statistischer Signifikanz des OS bei den Patientinnen mit SCC, wurde der Endpunkt nach derselben Methode für die Gesamtpopulation analysiert, unter zusätzlicher Stratifizierung nach der Histologie (SCC versus AC).</p> <p>Die Analyse des sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkts PFS basierte auf derselben statistischen Methode, wie vorstehend für das OS für die Patientinnen mit SCC und die Gesamtpopulation beschrieben.</p> <p>Die Analyse des zweiten sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkts ORR beruhte auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit den für das OS beschriebenen Stratifizierungsfaktoren. Zur Berechnung der ORR und dem zugehörigen exakten 95% -KI wurde die Clopper-Pearson-Methode verwandt.</p> <p>Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Veränderungen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten gegenüber Baseline wurden deskriptiv zusammengefasst und anhand eines Modells mit gemischten Effekten unter Berücksichtigung von Messwiederholungen verglichen.</p> <p>Die DOR (CR oder PR) wurde unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers mittels Median und 95 %-KI für jeden Behandlungsarm zusammengefasst.</p> <p>Die Analyse der Sicherheitsendpunkte basierte auf dem Safety Analysis-Set (SAF), das alle randomisierten Patientinnen umfasste, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten.</p> <p>Die Verträglichkeitsparameter wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Analysen des primären Wirksamkeitsendpunkts OS und der sekundären Hauptwirksamkeitsendpunkte PFS und ORR wurden für folgende vorab definierte Subgruppen durchgeführt:</p> <p>Alter (&lt; 65, ≥ 65 Jahre)</p> <p>Abstammung (weiß, nicht-weiß)</p> <p>Geografische Region (Nordamerika, Asien, Rest der Welt)</p> <p>Geografische Region (Japan,</p> <p>Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom/adenosquamöses Karzinom)</p> <p>Vorherige Bevacizumab-Behandlung (ja, nein)</p> <p>ECOG-PS zu Baseline (0, 1)</p> <p>Wahl der Chemotherapie (Pemetrexed, Topotecan oder Irinotecan, Gemcitabin, Vinorelbin)</p> <p>Anzahl der vorherigen systemischen Therapielinien (1, &gt; 1)</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für OS wurden drei zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>

Item	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die erste Sensitivitätsanalyse erfolgte basierend auf der in der klinischen Datenbank dokumentierten Information zu Stratifizierung nach Histologie</p> <p>Die zweite Sensitivitätsanalyse erfolgte basierend auf dem Rank Preserving Structural Failure Time model zur Berücksichtigung des Behandlungseffekts von PD-1/PD-L1-Inhibitoren nach Krankheitsprogression im CTx-Arm.</p> <p>Die dritte Sensitivitätsanalyse erfolgte zur Berücksichtigung des Behandlungseffekts von Immuncheckpoint-Inhibitoren nach dem primären Studienende in beiden Behandlungsarmen. Patientinnen, die eine Anschlussbehandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhielten, wurden zum Beginn der Anschlussbehandlung zensiert.</p> <p>Für PFS wurden zwei zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Zensierungsregeln und Definitionen für PFS-Ereignisse durchgeführt.</p> <p>Die erste Sensitivitätsanalyse entsprach der Hauptanalyse mit der Ausnahme, dass der Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie bei Patientinnen ohne dokumentierte radiologische Krankheitsprogression oder Tod vor Beginn der Folgetherapie als PFS-Ereignis betrachtet wurde.</p> <p>Die zweite Sensitivitätsanalyse entsprach ebenfalls der Hauptanalyse mit der Ausnahme, dass eine klinische Verschlechterung bei Patientinnen ohne dokumentierte radiologische Krankheitsprogression oder Tod während oder vor der klinischen Verschlechterung als PFS-Ereignis betrachtet wurde.</p> <p>Für ORR wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.</p> <p>Die Sensitivitätsanalyse erfolgte basierend auf derselben Methode wie bei der Hauptanalyse für alle geeigneten Patientinnen, definiert als alle randomisierten Patientinnen mit einer Baseline- und mindestens einer validen Tumorbewertung nach Baseline.</p>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Eine Darstellung des Patientenflusses findet sich in Abbildung 4-191 im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl aller randomisierten Patientinnen: N=608 Cemiplimab: N=304 CTx: N=304</p> <p>b) Anzahl der Patientinnen, die tatsächlich die geplante Behandlung erhalten haben: N=589 Cemiplimab: N=299 CTx: N=290</p> <p>c) Anzahl der Patientinnen, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: N=608 Cemiplimab: N=304 CTx: N=304</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Verlorene oder ausgeschlossene Patientinnen: N=533 (87,7%) Cemiplimab: N=249 (81,9%)

Item	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Unerwünschte Ereignisse: N=25 (8,2%)            Tod: N=14 (4,6%)            Mangelnde Compliance mit der Studienmedikation: N=0            Patientenentscheidung: N=8 (2,6%)            Prüfarztentscheidung: N=0            Krankheitsprogression: N=199 (65,5%)            Teilnahmewiderruf: N=3 (1,0%)</p> <p>CTx: N=284 (93,4%)            Unerwünschte Ereignisse: N=15 (4,9%)            Tod: N=17 (5,6%)            Mangelnde Compliance mit der Studienmedikation: N=1 (0,3%)            Patientenentscheidung: N=10 (3,3%)            Prüfarztentscheidung: N=2 (0,7%)            Krankheitsprogression: N=229 (75,3%)            Teilnahmewiderruf: N=10 (3,3%)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die erste Visite der ersten Patientin erfolgte am 05. September 2017. Die geplante Studiendauer schließt für die einzelnen Patientinnen eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen, eine Behandlungsphase von 96 Wochen und eine Nachbeobachtungsphase von 20 Wochen ein. Daran schließt sich ein Überlebens-Follow-up (möglicher Telefonkontakt) alle 90 Tage bis Auftreten des 340. OS-Ereignisses an.</p> <p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 04. Januar 2021.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



\* Das SAF schloss eine Patientin ein, die zu CTx randomisiert wurde, aber Cemiplimab erhielt.

Abbildung 4-191: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1676

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*



Tabelle 4-98 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie R2810-ONC-1676

**Studie: R2810-ONC-1676**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: R2810-ONC-1676	D

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie wurde randomisiert durchgeführt.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme erfolgte zufällig mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (IWRS).

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung zu einem der beiden Behandlungsarme erfolgte zufällig mit Hilfe eines interaktiven webbasierten Dialogsystems (IWRS).

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Randomisierung und Gruppenzuteilung erfolgten adäquat und verdeckt mittels IWRS. Die fehlende Verblindung stellt keinen Grund für eine erhöhte Verzerrung der Studienergebnisse dar, da die patientenrelevanten Endpunkte abschließend von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (*Independent Data Monitoring Committee, IDMC*) bewertet wurden, dessen Mitglieder nur im Falle einer notwendigen Nutzen-Risiko-Abwägung Informationen zur Zuteilung der Studienmedikation erhielten. Es gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet wurden. Weitere Verzerrungspotenziale liegen nicht vor.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben (overall survival, OS)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts OS wurde das Full Analysis Set (FAS) ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordneten Patientinnen berücksichtigt.

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts OS.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da eine Einflussnahme der Patientinnen, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen aufgrund der Definition des Ereignisses auch bei offenem Studiendesign ausgeschlossen werden kann. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts PFS wurde das FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts PFS.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS beeinflussen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird als niedrig eingestuft. Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patientinnen einschloss, mit Ausnahme derjenigen, die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeordnet wurden. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips war somit garantiert. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren. Es lagen keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

---

**Endpunkt: Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wurde das FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen nahmen die Beurteilung ihrer Krankheitssymptomatik mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vor. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patientinnen die Beurteilung des Endpunkts mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensurierung. Für die Auswertung wurde das FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) berichtet wurden.

---

#### Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Auswertung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde das FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patientinnen nahmen die Beurteilung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vor. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird als hoch eingestuft, da die Patientinnen die Beurteilung des Endpunkts mit Kenntnis der ihnen zugewiesenen Studienmedikation vornahmen. Zudem bestand die Möglichkeit einer informativen Zensierung. Für die Auswertung wurde das FAS ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die sowohl die Baseline- als auch mindestens eine Post-Baseline-Erhebung des EORTC QLQ-C30 verfügbar waren. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP definiert waren oder gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet wurden.

---

### Endpunkt: Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für die Auswertung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) wurde das Safety Analysis Set (SAF) ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung des Endpunkts Nebenwirkungen (UE).

---

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) beeinflussen.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen (UE) ist als niedrig einzustufen, da die Bewertung der Sicherheit durch ein IDMC auf Basis der IDMC-Charta erfolgte. Eine Einflussnahme der Patientin, des Arztes oder weiterer in die Behandlung involvierter Personen konnte somit auch bei dem offenen Studiendesign ausgeschlossen werden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da alle Analysen im SAP vorab definiert waren. Für die Auswertung wurde das SAF ohne die vor Randomisierung einer Behandlung mit Gemcitabin zugeteilten Patientinnen berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Nebenwirkungen (UE) als niedrig eingestuft.

---



Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---