

# Cemiplimab (Zervixkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-36

Version: 1.0

Stand: 25.07.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1601

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Cemiplimab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

24.04.2023

## **Interne Projektnummer**

A23-36

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Volker Heilmann, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Michael Hort
- Christiane Balg
- Merlin Bittlinger
- Claudia Kapp
- Philip Kranz
- Katrin Nink
- Mattea Patt
- Min Ripoll

### **Schlagwörter**

Cemiplimab, Zervixtumoren, Nutzenbewertung, NCT03257267

### **Keywords**

Cemiplimab, Uterine Cervical Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03257267

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	
<b>Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1    Zugelassenes Anwendungsgebiet .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2    Verlauf des Projekts.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3    Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4    Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	
<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) .....</b>	<b>3</b>
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie .....</b>	<b>II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Cemiplimab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,



einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.6</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.7</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.16</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.17</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.19</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.20</b>
<b>I Anhang B Bewertung der in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen der Studie</b>	
<b>EMPOWER-Cervical 1.....</b>	<b>I.21</b>
<b>I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie.....</b>	<b>I.21</b>
<b>I Anhang B.2 Studien- und Patientencharakteristika .....</b>	<b>I.21</b>
<b>I Anhang B.3 Ergebnisse .....</b>	<b>I.34</b>
<b>I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte .....</b>	<b>I.34</b>
<b>I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial .....</b>	<b>I.37</b>
<b>I Anhang B.3.3 Ergebnisse.....</b>	<b>I.38</b>
<b>I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....</b>	<b>I.43</b>
<b>I Anhang B.4 Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-</b>	
<b>Cervical 1 .....</b>	<b>I.44</b>
<b>I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven.....</b>	<b>I.45</b>
<b>I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>I.57</b>
<b>I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.64</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab .....	I.7
Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab .....	I.12
Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.17
Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie..	I.21
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.22
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.24
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie.....	I.29
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.30
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.32
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.37
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.39
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.44
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie.....	I.58
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.60
Tabelle 19: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.61
Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie .....	I.62

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.45
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021).....	I.46
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.46
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.47
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021).....	I.47
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.48
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.48
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.49
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021).....	I.49
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.50
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.51

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.52
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.52
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.53
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.53
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.54
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Studie EMPOWER- Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.54
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021).....	I.55
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021).....	I.55
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Alter $< 65$ , Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.56
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Alter $\geq 65$ , Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021) .....	I.56

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse Event of Special Interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
BSC	Best supportive Care
BSG	Bundessozialgericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (Unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medical Dictionary for regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	Mixed Model repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cemiplimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.04.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC <sup>b, c</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SGB: Sozialgesetzbuch

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er weist hierzu darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren



Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er erachtet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz der Monotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) positivem metastasiertem Zervixkarzinom) als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Studienpool und Studiendesign**

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT für den direkten Vergleich von Cemiplimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm ausgewählten Vergleichstherapie die RCT EMPOWER-Cervical 1 zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 D des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht.

Die RCT EMPOWER-Cervical 1 wird nicht für die Nutzenbewertung von Cemiplimab herangezogen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der oben beschriebenen Fragestellung (siehe Tabelle 2) hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 D vorgelegten Daten zur Studie EMPOWER-Cervical 1 beauftragt. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Auswertung findet sich weiter unten.

### **Ergebnisse**

#### ***Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EMPOWER-Cervical 1***

Die Studie EMPOWER-Cervical 1 ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin bei erwachsenen

Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

***Studie EMPOWER-Cervical 1 untersucht nicht den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Für die vorliegende Fragestellung hat der G-BA unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 2). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Anwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie stellt keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EMPOWER-Cervical 1 nicht umgesetzt und die Studie kann nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

**Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die vorliegende Fragestellung keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Cemiplimab.

Tabelle 3: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als „Best supportive-care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;                      SBG: Sozialgesetzbuch</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1**

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der Morbidität für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ), Übelkeit (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs])
- Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte von Cemiplimab im Vergleich zu einer Chemotherapie unter Verwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Cemiplimab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als „Best supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; SBG: Sozialgesetzbuch</p>	

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Er weist hierzu darauf hin, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des Bundessozialgerichts (BSG) zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.

Der pU weicht von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab. Er erachtet eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Einsatz der Monotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für

Patientinnen mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) positivem metastasiertem Zervixkarzinom) als adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cemiplimab (Stand zum 28.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Cemiplimab (letzte Suche am 28.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Cemiplimab (letzte Suche am 11.05.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine RCT für den direkten Vergleich von Cemiplimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC identifiziert. Der pU schließt auf Basis der von ihm ausgewählten Vergleichstherapie die RCT EMPOWER-Cervical 1 (siehe Abschnitt I Anhang B.1) zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin in seinen Studienpool ein. Für diese Studie legt der pU in Modul 4 D des Dossiers eine Teilpopulation vor, die er für seine Bewertung heranzieht (siehe Abschnitt I Anhang B.2).

Die RCT EMPOWER-Cervical 1 wird nicht für die Nutzenbewertung von Cemiplimab herangezogen, da sie keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA untersucht. Dies wird nachfolgend erläutert.

Unabhängig von der unter Kapitel I 2 beschriebenen Fragestellung hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung (methodische Prüfung sowie Darlegung der Ergebnisse) der in Modul 4 D vorgelegten Daten zur Studie EMPOWER-Cervical 1 beauftragt. Diese Auswertung erfolgt in Abschnitt I Anhang B, eine Zusammenfassung der Ergebnisse findet sich in Kapitel I 5.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie EMPOWER-Cervical 1

Die Studie EMPOWER-Cervical 1 ist eine offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (für Details

siehe Abschnitt I Anhang B). Für die vorliegende Fragestellung hat der G-BA unter Verweis auf das Urteil des Bundessozialgerichts vom 22.02.2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (siehe Tabelle 4). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Anwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie stellt keine Behandlung im Sinne von BSC dar und entspricht nicht der Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA in der Studie EMPOWER-Cervical 1 nicht umgesetzt und die Studie wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.



#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie liegen keine Daten zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	BSC <sup>b, c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. Als „Best supportive-care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.                      c. In den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und / oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V werden für die Behandlung des Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt. Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V nach den Ausführungen des BSG zum Urteil vom 22.02.2023 (Az.: B 3 KR 14/21 R) grundsätzlich nicht in Betracht.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BSG: Bundessozialgericht; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;                      SBG: Sozialgesetzbuch</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 (siehe I Anhang B) ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der Morbidität für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion

- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ), Übelkeit (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs])
- Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte von Cemiplimab im Vergleich zu einer Chemotherapie unter Verwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Regeneron Pharmaceuticals. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma; study R2810-ONC-1676; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
3. Regeneron Pharmaceuticals. 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 [online]. [Zugriff: 17.05.2023]. URL: [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).
4. Regeneron Pharmaceuticals. Study of Cemiplimab in Adults With Cervical Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257267>.
5. Sanofi. An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma [online]. 2022 [Zugriff: 17.05.2023]. URL: <https://jrct.niph.go.jp/en-latest-detail/jRCT2080223984>.
6. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med 2022; 386(6): 544-555. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2112187>.
7. Oaknin A, Monk BJ, Vergote I et al. EMPOWER CERVICAL-1: Effects of cemiplimab versus chemotherapy on patient-reported quality of life, functioning and symptoms among women with recurrent cervical cancer. Eur J Cancer 2022; 174: 299-309. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.016>.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [online]. 2022. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>.
9. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation LIBTAYO 350 mg [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. Robert Koch-Institut. Gesundheitliche Lage der Frauen in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. 2020. URL: [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).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### **Suche zu Cemiplimab**

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( cervix cancer OR cervical cancer ) AND ( cemiplimab OR REGN-2810 )

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
cemiplimab* OR REGN-2810 OR REGN2810 OR (REGN 2810)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
cemiplimab OR REGN-2810 OR REGN2810 OR REGN 2810

## I Anhang B Bewertung der in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen der Studie EMPOWER-Cervical 1

Im Folgenden werden auftragsgemäß die in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen der Studie EMPOWER-Cervical 1 bewertet.

### I Anhang B.1 Vom pU eingeschlossene Studie

In seinem Dossier hat der pU die in folgender Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen (Tabelle 6).

Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
R2810-ONC-1676 (EMPOWER-Cervical 1 <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [2]	ja [3-5]	ja [6,7]

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt.  
 b. Studie, für die der pU Sponsor war  
 c. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse  
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

### I Anhang B.2 Studien- und Patientencharakteristika

#### Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die vom pU zur Nutzenbewertung in Modul 4 D eingeschlossene Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
EMPOWER-Cervical 1	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie</li> <li>▪ ECOG-PS ≤ 1</li> </ul>	Cemiplimab (N = 304) Chemotherapie (N = 304) <sup>a</sup> vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>c</sup> : Cemiplimab (n = 196) Chemotherapie (n = 183)	Screening: bis zu 28 Tage  Behandlung: Bis zu 96 Wochen, bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Therapieabbruch aufgrund der Entscheidung der Prüferärztin / des Prüferarztes oder der Patientin / des Patienten  Beobachtung <sup>d</sup> : Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende	97 Zentren: Australien, Belgien, Brasilien, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich  09/2017 – 01/2021 <sup>e</sup>  Datenschnitt: 31.08.2020 <sup>f</sup> 04.01.2021 <sup>g</sup> (primäre Analyse) 04.01.2022 <sup>h</sup>	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>b</sup>
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt.</p> <p>b. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>c. exklusive aller Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>e. Die Studie wurde nach der präspezifizierten Interimsanalyse (nach dem Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom) zum Datenschnitt vom 04.01.2021 auf Empfehlung des IDMC beendet. Laut Protokollversion 7 können Patientinnen aus dem Vergleichsarm bzw. Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm, deren Behandlung noch nicht abgeschlossen war, nach Studienende Cemiplimab bis zu einem Maximum von 96 Wochen im Rahmen einer Cemiplimab-Verlängerungsphase erhalten. In diesem Rahmen wurden weiterhin Daten zum Gesamtüberleben erhoben.</p> <p>f. Präspezifizierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, nach dem Eintreten von 238 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom.</p> <p>g. Präspezifizierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben, nach dem Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom. Dieser Datenschnitt wurde vom pU post hoc als primäre Analyse festgelegt, nachdem die Studie auf Empfehlung des IDMC beendet wurde.</p> <p>h. Gemäß der Angaben des pU in Modul 4 D des Dossiers handelt es sich bei diesem nicht präspezifizierten Datenschnitt um nicht angeforderte, aber zusätzlich an die EMA übermittelte Auswertungen zum Gesamtüberleben und UEs.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						



Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
EMPOWER-Cervical 1	Cemiplimab 350 mg i. v., alle 3 Wochen für bis zu 96 Wochen <sup>b, c</sup>	Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., alle 3 Wochen für bis zu 96 Wochen <sup>d</sup> oder Topotecan 1 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v. täglich für 5 Tage, alle 3 Wochen für bis zu 96 Wochen <sup>e, f</sup> oder Irinotecan 100 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., 1-mal pro Woche für 4 Wochen, gefolgt von 10 bis 14 Tagen Pause, für bis zu 96 Wochen <sup>f, g</sup> oder Vinorelbin 30 mg/m <sup>2</sup> KOF i. v., an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen für bis zu 96 Wochen <sup>h</sup>
<p><b>Erforderliche Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ platinbasierte Chemotherapie mit Paclitaxel und / oder Bevacizumab<sup>i</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaube Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren</li> <li>▪ jegliche Strahlentherapie &lt; 14 Tage vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> <li>▪ andere Krebstherapien (Chemotherapie, zielgerichtete Therapie, fotodynamische Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> <li>▪ systemische Immunmodulatoren<sup>j</sup></li> <li>▪ Kortikosteroide (&gt; 10 mg / Tag Prednison-Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> <li>▪ Idelalisib</li> <li>▪ Lebendimpfstoffe innerhalb von 30 Tagen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> <li>▪ andere Prüfpräparate innerhalb von 30 Tagen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Folsäure-Präparat 350–1000 µg oral täglich<sup>k</sup></li> <li>▪ Vitamin B12 1000 µg intramuskulär alle 9 Wochen<sup>k</sup></li> <li>▪ Dexamethason 4 mg oral 2-mal täglich an 3 Tagen<sup>k</sup></li> <li>▪ Kortikosteroide zur Behandlung von immunvermittelten UEs</li> <li>▪ Bisphosphonaten oder Denosumab</li> <li>▪ Strahlentherapie gegen Nicht-Ziel-Läsionen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ andere Krebstherapie (Chemotherapie, zielgerichtete systemische Therapie, fotodynamische Therapie)</li> </ul>		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein. b. Bei relevanter Toxizität war eine Dosisunterbrechung von Cemiplimab bis zu 84 Tage erlaubt. In seltenen Fällen kann eine Dosisreduktion auf 120 mg/m <sup>2</sup> KOF bis maximal auf 60 mg/m <sup>2</sup> KOF erfolgen. c. In Patientinnen mit stabilem Status, ohne rapide Krankheitsprogression und ohne UEs, die zum permanenten Abbruch der Therapie mit Cemiplimab führen, kann im Einzelfall unter Absprache mit dem pU eine Therapie mit Cemiplimab nach Krankheitsprogression durchgeführt werden. d. Dosisanpassungen wurden nach Angaben in der Fachinformation vorgenommen. e. Patientinnen ohne relevante Toxizität nach der 1. Gabe von Topotecan können eine Dosissteigerung auf 1,25 mg/m <sup>2</sup> KOF erhalten. Bei relevanter Toxizität erfolgt eine permanente Dosisreduktion auf 0,75 mg/m <sup>2</sup> KOF bzw. 1 mg/m <sup>2</sup> KOF bei vorheriger Dosissteigerung. f. Die verwendete Dosis entspricht nicht der Dosierungs-Empfehlung in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ [8]. g. Patientinnen ohne relevante Toxizität nach der 1. Gabe von Irinotecan können eine Dosissteigerung auf 125 mg/m <sup>2</sup> KOF erhalten. Bei relevanter Toxizität erfolgt eine Dosisreduktion auf 75 – 50 mg/m <sup>2</sup> KOF bzw. 100 mg/m <sup>2</sup> KOF bei vorheriger Dosissteigerung. h. Bei relevanter Toxizität erfolgt eine Dosisreduktion auf bis zu 37,5 % der Anfangsdosis. i. Außer Patientinnen waren nicht geeignet für eine Vorbehandlung, haben der Vorbehandlung widersprochen oder hatten keinen Zugang zur Medikation (letzteres nur im Falle von Bevacizumab). j. Eine Vorbehandlung war nicht erlaubt, wenn diese innerhalb von 4 Wochen vor Studieneinschluss oder bei Assoziation mit einem immunvermittelten UE jeglicher Schwere innerhalb von 90 Tagen vor Studieneinschluss oder bei Assoziation mit einer Toxizität, die zu einem Abbruch des immunmodulierenden Mittels führte, erfolgte. k. Gabe im Fall einer Chemotherapie mit Pemetrexed. Die Behandlung mit Folsäure (5 Dosen) und Vitamin B12 (1 Dosis) muss vor Behandlungsstart der Chemotherapie begonnen werden. Dexamethason oder Äquivalent soll am Tag vor, dem Tag der und am Tag nach Chemotherapie verabreicht werden. i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Studie EMPOWER-Cervical 1 ist eine abgeschlossene, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (im Folgenden als Chemotherapie bezeichnet). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom jeglicher Histologie (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Die Patientinnen mussten eine vorherige Behandlung mit Paclitaxel und / oder Bevacizumab erhalten haben, welche aufgrund von Krankheitsprogression oder Toxizität beendet wurde. Patientinnen, die nicht für eine Behandlung mit Paclitaxel und / oder Bevacizumab geeignet waren, eine Behandlung mit Paclitaxel und / oder Bevacizumab abgelehnt haben oder kein Zugang zu einer Behandlung mit Bevacizumab hatten (siehe dazu auch weiter unten), konnten eingeschlossen werden. Bei den Patientinnen musste ein guter Allgemeinzustand bestehen,

entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1. Ausgeschlossen waren Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen.

In die Studie wurden insgesamt 608 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 dem Interventionsarm (N = 304) oder Vergleichsarm (N = 304) randomisiert zugeteilt. Dabei wurde der Wirkstoff für eine Monotherapie vor Randomisierung festgelegt. Die Randomisierung in der Studie EMPOWER-Cervical 1 erfolgte stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom), geografischer Region (Nordamerika vs. Asien vs. Rest der Welt), Vortherapie mit Bevacizumab (ja vs. nein) und ECOG-PS (0 vs. 1). Ab Protokollversion 5 wurden ausschließlich Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom in die Studie eingeschlossen. Der pU legt in Modul 4 D Auswertungen für eine Teilpopulation vor (siehe dazu weiter unten).

Cemiplimab wurde entsprechend der Fachinformation [9] verabreicht. Keiner der in der Studie EMPOWER-Cervical 1 eingesetzten Wirkstoffe im Vergleichsarm ist als Monotherapie für die hier vorliegende Indikation zugelassen, somit ergibt sich auch keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und Dosierung aus den Fachinformationen. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Pemetrexed und Vinorelbin entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom [8]. Im Gegensatz dazu weichen die Dosierungen von Irinotecan und Topotecan von den Empfehlungen der S3-Leitlinie ab. Irinotecan wird gemäß Leitlinie wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) angewendet, während in der Studie EMPOWER-Cervical 1 eine wöchentliche Gabe über 4 Wochen von 100 mg/m<sup>2</sup> KOF mit nachfolgend 2 Wochen Pause angewendet wurde (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m<sup>2</sup> KOF). Topotecan wird gemäß Leitlinie täglich für 5 Tage alle 3 Wochen mit einer Dosis von 1,5 mg/m<sup>2</sup> angewendet, während in der Studie einer Dosierung von 1 mg/m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage alle 3 Wochen zum Einsatz kam (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 1,25 mg/m<sup>2</sup> KOF). Das bedeutet für beide Wirkstoffe jeweils eine niedrigere Dosierung als in der S3-Leitlinie beschrieben. Die eingesetzten Dosierungen der Chemotherapien sind in Tabelle 8 dargestellt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurde.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zum geplanten Behandlungsende, bis zur Krankheitsprogression, bis zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität oder bis zum Rückzug der Einwilligung. Laut Protokollversion 7 können Patientinnen aus dem Vergleichsarm bzw. Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm deren Behandlung noch nicht abgeschlossen war, nach Studienende Cemiplimab bis zu einem Maximum von 96 Wochen im Rahmen einer Cemiplimab-Verlängerungsphase erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie EMPOWER-Cervical 1 war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### **Vom pU vorgelegte Teilpopulation**

Der pU legt in Modul 4 D eine Teilpopulation aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor. Patientinnen, für die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, sind in dieser Teilpopulation nicht enthalten. Die vorgelegte Teilpopulation beinhaltet 196 Patientinnen im Interventionsarm und 183 Patientinnen im Vergleichsarm (Pemetrexed: n = 111; Topotecan: n = 21; Irinotecan: n = 19; Vinorelbin: n = 32). Diese in Modul 4 D vorgelegte Teilpopulation wird auftragsgemäß bewertet und dargestellt.

### **Limitation der Studie**

#### ***Vorbehandlung mit Bevacizumab nicht leitliniengerecht***

Laut der S3-Leitlinie Zervixkarzinom [8] sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinie eine Therapie mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab (inakzeptables Risiko einer Fistelbildung; schlecht kontrollierter Hypertonie; Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien), der Verweigerung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin oder es bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Auf einen Großteil der Patientinnen traf der letztgenannte Grund zu. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Daten für die vom pU in Modul 4 D des Dossiers vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor, es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich der Anteil zwischen Teil- und Gesamtpopulation relevant unterscheidet. Insgesamt wurde somit ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen nicht entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen vorbehandelt. Dies stellt eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt.

### **Datenschnitte**

Für die Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden 3 Datenschnitte durchgeführt:

- 1. Datenschnitt vom 31.08.2020: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach dem Eintreten von 238 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom
- 2. Datenschnitt vom 04.01.2021: präspezifizierte Interimsanalyse, geplant nach Eintreten von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom
- 3. Datenschnitt vom 04.01.2022: nicht präspezifizierte Analyse des Gesamtüberleben, der objektiven Ansprechrate und Nebenwirkungen

Nach dem 2. Datenschnitt wurde die Studie auf Empfehlung des Unabhängigen Datenüberwachungskomitee (IDMC), aufgrund der eindeutigen Überlegenheit von Cemiplimab gegenüber Chemotherapie gemäß den Angaben des pU vorzeitig beendet. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts wurden im Anschluss als primäre Analyse festgelegt und wurden zur Ableitung des Zusatznutzens durch den pU herangezogen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht, der 2. Datenschnitt wird im Folgenden analog zum Vorgehen des pU zur Bewertung aller Endpunkte herangezogen.

Der 3. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte im Rahmen des Zulassungsprozesses, wobei der pU beschreibt, dass dieser Datenschnitt nicht von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) angefordert wurde. Die Ergebnisse des 3. Datenschnitts werden daher nicht zur Bewertung herangezogen. Für den 1. Datenschnitt legt der pU in seinem Dossier keine Auswertungen vor.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Geplante Nachbeobachtung
<b>Endpunktkategorie</b>	
<b>Endpunkt</b>	
<b>EMPOWER-Cervical 1</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende <sup>b</sup>
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 120 (± 10 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	bis 120 (± 10 Tage) nach letzter Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	90 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer systemischen antineoplastischen Folgetherapie <sup>c</sup>
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b. Die Studie wurde nach dem Eintritt von 289 Todesfällen in der Gruppe der Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom (Primäranalyse zum 2. Datenschnitt vom 04.01.2021) nach Empfehlung des IDMC vom 08.03.2021 beendet. Laut pU erfolgte nach Beendigung der Studie ein Überlebens-Follow-up alle 90 Tage bis zum Tod oder dem Abbruch der Studie durch den Sponsor oder Rückzug der Einwilligungserklärung durch die Patientin.</p> <p>c. Im Studienprotokoll liegen inkonsistente Angaben zur Nachbeobachtung vor. Für den Endpunkt wird einerseits ein Follow-up mit 120 Tagen und andererseits eine Nachbeobachtung von 90 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie angegeben. SUEs, die später als 90 Tage nach Behandlung mit der Studienmedikation auftraten, wurden nur dokumentiert, sofern sie gemäß Sponsor im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen (siehe auch Abschnitt I Anhang B.3.1).</p>	
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; IDMC: unabhängiges Datenüberwachungskomitee; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

In der Studie EMPOWER-Cervical 1 wurde lediglich der Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 120 bzw. 90 Tagen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

### Patientencharakteristika

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der vom pU in Modul 4 D des Dossiers vorgelegten Teilpopulation der Studie EMPOWER-Cervical 1.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b> <b>Charakteristikum</b> <b>Kategorie</b>	<b>Cemiplimab</b> <b>N<sup>b</sup> = 196</b>	<b>Chemotherapie<sup>a</sup></b> <b>N<sup>b</sup> = 183</b>
<b>EMPOWER-Cervical 1</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	50 (11)	50 (11)
Abstammung, n (%)		
Weiß	136 (69)	123 (67)
Schwarz oder Afroamerikanisch	9 (5)	12 (7)
Asiatisch	41 (21)	38 (21)
Andere <sup>c</sup>	10 (5) <sup>d</sup>	10 (5) <sup>d</sup>
Geografische Region, n (%)		
Europa	76 (39)	66 (36)
Nordamerika	22 (11)	25 (14)
Asien	39 (20)	36 (20)
Rest der Welt	59 (30)	56 (31)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	25,9 (6,4)	25,0 (5,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	83 (42)	69 (38)
1	113 (58)	114 (62)
Histologie / Zytologie, n (%)		
Plattenepithelkarzinom	161 (82)	137 (75)
Adenokarzinom	30 (15)	41 (22)
Adenosquamöses Karzinom	5 (3)	5 (3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median (Q1; Q3)	28,5 (17; 47)	28,3 (16; 51)
Ausmaß der Erkrankung zu Screening, n (%)		
Metastasiert	183 (93)	174 (95)
Rezidiert / persistierend	13 (7)	9 (5)
PD-L1-Status zu Baseline, n (%)		
unbekannt	105 (54)	103 (56)
< 1	29 (15)	30 (16)
≥ 1	62 (32)	50 (27)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Cemiplimab N <sup>b</sup> = 196	Chemotherapie <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 183
Vorherige systemische Therapielinien, n (%) <sup>e</sup>		
1	49 (25)	33 (18)
2	84 (43)	76 (42)
3	38 (19)	46 (25)
4	16 (8)	14 (8)
5	5 (3)	9 (5)
6	1 (< 1)	3 (2)
7	2 (1)	1 (< 1)
8	1 (< 1)	1 (< 1)
Vorherige Bevacizumab-Therapie, n (%)		
Ja	89 (45)	85 (46)
Nein	107 (55)	98 (54)
Vorherige Paclitaxel-Therapie, n (%)		
Ja	168 (86)	169 (92)
Nein	28 (14)	14 (8)
Krankheitsprogression nach vorheriger platinbasierter Therapie, n (%)		
≤ 6 Monate	174 (89)	165 (90)
> 6 Monate	18 (9)	16 (9)
Fehlend <sup>f</sup>	4 (2)	2 (1)
Therapieabbruch, n (%) <sup>g</sup>	158 (81)	170 (93)
Studienabbruch, n (%) <sup>h</sup>	152 (78)	178 (97)
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>c. beinhaltet „Ureinwohnerin Amerikas oder Alaskas“, „andere“, „unbekannt“ und „nicht berichtet“</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Therapielinien jeglicher Art</p> <p>f. Patientinnen mit unvollständigem Datum der Krankheitsprogression, daher nicht zuzuordnen</p> <p>g. häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (62,2 % vs. 75,4 %), UEs (9,7 % vs. 4,4 %), Tod (5,6 % vs. 7,1 %)</p> <p>h. häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (35,2 % vs. 36,1 %), Krankheitsprogression (28,6 % vs. 35,5 %), Entscheidung der Patientin (7,7 % vs. 12 %)</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen in der vom pU in Modul 4 D des Dossiers vorgelegten Teilpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Im Mittel waren die Patientinnen 50 Jahre alt und wurden mehrheitlich in Europa rekrutiert (ca. 38 %). Im Median erfolgte die Erstdiagnose 28 Monate vor Studienbeginn. Ein Großteil der Patientinnen war von einem Plattenepithelkarzinom betroffen (79 %). Zu Studienbeginn hatte die Mehrheit der Patientinnen eine metastasierte Erkrankung (94 %) und hatte als vorherige Therapien hauptsächlich eine platinbasierte Behandlung in Kombination mit Paclitaxel (89 %) erhalten. Eine vorherige Behandlung mit Bevacizumab wurde bei 46 % der Patientinnen durchgeführt.

### Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen in der vom pU in Modul 4 D des Dossiers vorgelegten Teilpopulation, sowie (soweit verfügbar) die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte in der Studie EMPOWER-Cervical 1.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Cemiplimab N = 196	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 183
<b>Dauer Studienphase Endpunktkategorie</b>		
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	4,9 [k. A.; k. A.]	3,9 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A. (k. A.)	k. A. (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein. b. Für die in Modul 4 D des Dossiers vorgelegte Teilpopulation liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

In der vom pU in Modul 4 D des Dossiers vorgelegten Auswertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 liegt für die vom pU vorgelegte Teilpopulation ausschließlich die mediane Behandlungsdauer vor. Mediane Beobachtungsdauern zu den einzelnen Endpunkten fehlen. Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm war mit 4,9 Monaten länger als im

Vergleichsarm (3,9 Monate). Da die Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen an die Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 120 bzw. 90 Tage geknüpft war (siehe Tabelle 9), sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zum Gesamtüberleben potenziell verkürzt. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum liegen für diese Endpunkte somit nicht vor.

### Angaben zur Folgetherapie

Der pU macht keine Angaben zu verabreichten Folgetherapien in der in Modul 4 D vorgelegten Teilpopulation. Da laut aktueller S3-Leitlinie [8] bereits in der hier vorliegenden Indikation (Krankheitsprogression nach platinbasierter Chemotherapie) keine Therapie mit nachgewiesener Verbesserung des Gesamtüberlebens existiert, wird nicht davon ausgegangen, dass weitere Folgetherapien das Gesamtüberleben relevant beeinflussen. Die fehlenden Angaben zu Folgetherapien bleiben daher in der vorliegenden Situation ohne Konsequenz für die Bewertung.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
EMPOWER-Cervical 1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie EMPOWER-Cervical 1 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I Anhang B.3.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

## **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU gibt an, dass 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) wurden [2]. Aus Sicht des pU spiegeln die Charakteristika der Patientinnen den Praxisalltag in Deutschland wider. Dazu führt er aus, dass die Mehrzahl der Patientinnen eine weiße Hautfarbe hatte und das mediane Alter 50 Jahre betrug. Nach Aussage des pU mit Bezug auf Daten des Robert Koch-Instituts liegen die Erkrankungsraten bei Frauen mit Zervixkarzinom in der Altersgruppe 35 bis < 60 Jahren am höchsten [10]. Ebenfalls gibt der pU an, dass die Verabreichung von Cemiplimab im Rahmen der Studie entsprechend der Zulassung erfolgte. Es sei somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **I Anhang B.3 Ergebnisse**

#### **I Anhang B.3.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - SUEs
  - schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs <sup>b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b,c</sup>
EMPOWER-Cervical 1	ja	ja	ja	ja <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	ja <sup>d</sup>	nein <sup>d,e</sup>	nein <sup>d,e</sup>	ja
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs)</p> <p>d. Im Studienprotokoll liegen inkonsistente Angaben zur Nachbeobachtung vor. Für den Endpunkt wird einerseits ein Follow-up mit 120 Tagen und andererseits eine Nachbeobachtung von 90 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie angegeben (siehe nachfolgenden Textabschnitt).</p> <p>e. keine (geeigneten) Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Textabschnitt</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

### Anmerkung zu Endpunkten

#### **Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität**

##### *EORTC QLQ-C30*

Der pU legt in seinem Dossier für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mit dem Instrument EORTC QLQ-C30, unter anderem Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte vor (Skalenspannweite 0 bis 100). Diese werden für die Bewertung herangezogen. Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden. So gibt der pU im Anhang zu Modul 4 D des Dossiers an, dass bei den Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) Follow-up-Visiten nach der Behandlung mit der Studienmedikation nicht in die Analysen eingehen. Ein solcher Hinweis zu

Follow-up-Visiten fehlt bei den Ereigniszeitanalysen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Follow-up-Visiten in den Ereigniszeitanalysen berücksichtigt wurden.

### ***Endpunkte zu Nebenwirkungen***

Bei allen Auswertungen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen bleibt unklar, welche Beobachtungsdauer berücksichtigt wurde. Dies ist darin begründet, dass im Studienprotokoll widersprüchliche Angaben zur Nachbeobachtungsdauer aller unerwünschten Ereignisse vorliegen (120 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation oder 90 Tage nach letzter Einnahme der Studienmedikation bzw. Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was zuerst eintrat). Es bleibt unklar, welche Beobachtungsdauern in den Analysen des pU in Modul 4 D berücksichtigt wurden. Für alle Endpunkte zu UEs wurde gemäß Studienprotokoll ab 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation nur noch UEs dokumentiert, die gemäß Sponsor im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Für die in Modul 4 D vorgelegten Auswertungen zu SUEs, schweren UEs und spezifischen UEs ist unklar, ob auch diese durch den pU selektierten Ereignisse in den Analysen berücksichtigt wurden, dieses Vorgehen wäre nicht sachgerecht. Insgesamt wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse durch die geringfügig längeren Beobachtungsdauern oder einem geringen Anteil selektiv berichteter Ereignisse maßgeblich beeinflusst werden. Die beschriebenen Unsicherheiten bleiben daher ohne Konsequenz für die vorliegende Bewertung.

### ***Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs legt der pU keine Daten vor. Für den Endpunkt schwere immunvermittelte UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) legt der pU in Modul 4 D eine Auswertung der im Studienprotokoll präspezifizierten immunbedingten UEs aus den UEs von besonderem Interesse (AESI) vor. Diesem Endpunkt liegt im Studienprotokoll eine präspezifizierte Liste mit bevorzugten Begriffen (PTs) zugrunde, die potenziell immunvermittelt sind. Diese PT-Liste deckt potenziell immunvermittelte UEs hinreichend ab. Es ist aus Modul 4 D sowie den Studienunterlagen jedoch nicht ersichtlich, ob für ein Ereignis in diesem Endpunkt die Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Kortikosteroiden) erforderlich war. Somit ist unklar, ob immunvermittelte schwere UEs in dieser Operationalisierung vollumfänglich (d. h. unabhängig von einer Behandlung mit Immunsuppressiva) abgebildet werden. Für immunvermittelte SUEs liegen somit keine Daten und für immunvermittelte schwere UEs keine geeigneten Daten vor. Immunvermittelte UEs werden allerdings in den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs berücksichtigt. Zudem wäre es dem pU möglich auf Basis der präspezifizierten PT-Liste adäquate Analysen zu immunvermittelten SUEs und immunvermittelten schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vorzulegen.

*Weitere spezifische UEs*

Für die UEs auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und PT liegen nur unvollständige Subgruppenanalysen vor. Zum Beispiel fehlen die Subgruppenanalysen für die in der Bewertung ausgewählten Endpunkte Übelkeit (PT, UEs) sowie Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs). Dies ist nicht sachgerecht, bleibt aber in der vorliegenden Datensituation ohne Konsequenz, da nicht davon ausgegangen wird, dass eine potenzielle Effektmodifikation bei spezifischen UEs relevante Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung hätte.

**I Anhang B.3.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs <sup>b</sup>	Weitere spezifische UEs <sup>b, c</sup>
EMPOWER-Cervical 1	N	N	H <sup>d, e</sup>	H <sup>d, e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>e</sup>	H <sup>d</sup>	– <sup>f</sup>	– <sup>f</sup>	H <sup>e, g</sup>

a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.  
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.  
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Übelkeit (PT, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) und Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs)  
 d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung  
 e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen  
 f. keine (geeigneten) Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I Anhang B.3.1 der vorliegenden Dossierbewertung  
 g. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung für nicht schwerwiegende und nicht schwere UEs  
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte, ausgenommen Gesamtüberleben, als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils erhoben mittels EORTC QLQ-C30 wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Ebenfalls aufgrund der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte zu SUEs, schweren UEs und weiteren spezifischen UEs als hoch bewertet. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UEs weisen zusätzlich aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial.

### **I Anhang B.3.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Cemiplimab mit Chemotherapie, bei Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Abschnitt I Anhang B.5 und die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs in Abschnitt I Anhang B.6 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie <sup>a</sup>		Cemiplimab vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	196	12,7 [8,9; 15,2] 119 (60,7)	183	8,0 [7,0; 9,7] 131 (71,6)	0,68 [0,53; 0,87]; 0,003 <sup>b</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung) <sup>c</sup>					
Fatigue	196	2,8 [1,7; 3,2] 111 (56,6)	183	2,0 [1,7; 2,9] 97 (53,0)	0,82 [0,62; 1,09]; 0,160 <sup>d</sup>
Schmerzen	196	4,3 [2,9; 5,8] 85 (43,4)	183	2,8 [1,8; 2,9] 91 (49,7)	0,63 [0,47; 0,86]; 0,003 <sup>d</sup>
Übelkeit und Erbrechen	196	7,8 [6,3; 12,0] 70 (35,7)	183	3,0 [1,8; 5,2] 82 (44,8)	0,44 [0,31; 0,61]; <0,001 <sup>d</sup>
Dyspnoe	196	7,6 [5,7; 19,3] 69 (35,2)	183	5,9 [4,4; 9,9] 62 (33,9)	0,75 [0,52; 1,07]; 0,107 <sup>d</sup>
Schlaflosigkeit	196	4,4 [3,2; 8,0] 78 (39,8)	183	4,3 [2,9; 7,0] 70 (38,3)	0,81 [0,58; 1,12]; 0,195 <sup>d</sup>
Appetitlosigkeit	196	5,7 [4,2; 8,4] 80 (40,8)	183	3,1 [2,6; 4,4] 84 (45,9)	0,58 [0,42; 0,80]; <0,001 <sup>d</sup>
Verstopfung	196	8,2 [5,7; 10,1] 74 (37,8)	183	4,4 [3,1; 7,0] 65 (35,5)	0,72 [0,51; 1,01]; 0,055 <sup>d</sup>
Diarrhö	196	8,4 [7,1; 18,0] 58 (29,6)	183	8,8 [5,6; n. b.] 48 (26,2)	0,82 [0,56; 1,22]; 0,323 <sup>d</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>e</sup>					
körperliche Funktion	196	6,2 [5,3; 10,5] 89 (45,4)	183	4,1 [2,9; 4,8] 83 (45,4)	0,62 [0,45; 0,85]; 0,003 <sup>d</sup>
Rollenfunktion	196	4,3 [2,8; 8,3] 91 (46,4)	183	2,8 [1,8; 3,5] 89 (48,6)	0,62 [0,46; 0,85]; 0,002 <sup>d</sup>
emotionale Funktion	196	7,3 [5,6; 13,8] 68 (34,7)	183	5,3 [3,5; 7,1] 64 (35,0)	0,72 [0,50; 1,02]; 0,062 <sup>d</sup>
kognitive Funktion	196	5,6 [3,1; 7,2] 90 (45,9)	183	3,2 [2,9; 5,2] 72 (39,3)	0,85 [0,62; 1,16]; 0,285 <sup>d</sup>



Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie <sup>a</sup>		Cemiplimab vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion	196	5,8 [4,4; 11,3] 76 (38,8)	183	4,2 [2,9; 5,7] 78 (42,6)	0,65 [0,47; 0,91]; 0,009 <sup>d</sup>
globaler Gesundheitsstatus	196	5,8 [4,4; 7,1] 87 (44,4)	183	3,5 [2,8; 4,4] 84 (45,9)	0,75 [0,55; 1,03]; 0,071 <sup>d</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>f</sup>	195	0,6 [0,4; 0,7] 173 (88,7)	172	0,2 [0,1; 0,3] 152 (88,4)	–
SUEs <sup>f</sup>	195	n. e. [13,6; n. b.] 56 (28,7)	172	n. e. [7,8; n. b.] 52 (30,2)	0,77 [0,53; 1,14]; 0,189 <sup>g</sup>
schwere UEs <sup>f, h</sup>	195	7,2 [4,8; 13,8] 94 (48,2)	172	3,6 [1,9; 11,6] 87 (50,6)	0,69 [0,52; 0,94]; 0,017 <sup>g</sup>
Abbruch wegen UEs	195	n. e. 20 (10,3)	172	n. e. 8 (4,7)	1,59 [0,69; 3,68]; 0,275 <sup>g</sup>
Immunvermittelte SUEs				keine Daten <sup>i</sup>	
Immunvermittelte schwere UEs <sup>h</sup>				keine geeigneten Daten <sup>i</sup>	
Übelkeit (PT, UEs)	195	n. e. 42 (21,5)	172	7,8 [5,3; n. b.] 66 (38,4)	0,43 [0,29; 0,64]; <0,001 <sup>g</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)	195	n. e. 2 (1,0)	172	n. e. 17 (9,9)	0,09 [0,02; 0,40]; <0,001 <sup>g</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs) <sup>h</sup>	195	n. e. 10 (5,1)	172	n. e. 1 (0,6)	7,52 [0,96; 58,87]; 0,024 <sup>g</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup> (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie <sup>a</sup>		Cemiplimab vs. Chemotherapie <sup>a</sup> HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b. HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) und der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt).</p> <p>c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom). Diskrepante Angaben zwischen Methodikteil und Ergebnistabellen dazu, ob auch nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) stratifiziert wurde.</p> <p>e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f. Progressionsereignisse der zugrunde liegenden Erkrankung wurden nicht als UE erfasst.</p> <p>g. HR und KI: unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>i. zur Begründung siehe Abschnitt I Anhang B.3.1</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

## Morbidität

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird jeweils die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Schmerzen liegt zudem eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt I Anhang B.3.4). Dabei zeigt sich sowohl für Patientinnen unter 65 Jahren als auch für Patientinnen über 65 Jahren ein Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***EORTC QLQ-C30***

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0 bis 100) betrachtet. Für die Endpunkte emotionale Funktion, kognitive Funktion und globaler Gesundheitsstatus zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistische signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

#### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### ***Spezifische UEs***

##### ***Immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ )***

Für den Endpunkt immunvermittelte SUEs liegen keine Daten vor. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegen keine geeigneten Daten vor (siehe I Anhang B.3.1).

#### ***Übelkeit (PT, UEs)***

Für den Endpunkt Übelkeit (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

### *Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])*

Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

## **I Anhang B.3.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 /  $\geq 65$ )

Subgruppenauswertungen zum Merkmal Geschlecht entfallen in der vorliegenden Indikation. Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor. Für spezifische UEs sind die Subgruppenanalysen unvollständig. So liegen nur Auswertungen für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs) vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen sind in Abschnitt I Anhang B.5 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cemiplimab		Chemotherapie <sup>a</sup>		Cemiplimab vs. Chemotherapie <sup>a</sup>	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>						
<b>Morbidity</b>						
<b>Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung)<sup>d</sup></b>						
Alter <sup>e</sup>						
< 65	180	4,3 [2,9; 5,7] 78 (43,3)	163	2,8 (1,9; 3,0) 79 (48,5)	0,68 [0,49; 0,93]	0,015
≥ 65	16	8,7 [1,5; n. b.] 7 (43,8)	20	1,7 (1,5; 1,8) 12 (60,0)	0,30 [0,11; 0,82]	0,015
Gesamt					Interaktion:	0,040 <sup>f</sup>
a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein. b. unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Modell c. unstratifizierter Log-Rank-Test d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). e. Die Altersgruppen sind zwischen Modul 4 D des Dossiers und statistischem Analyseplan Version 3.0 (beide: ≥ 65; < 65) und dem Studienprotokoll Version 6.0 (> 65; ≤ 65) nicht einheitlich. f. Typ-3-Test des Proportional Hazards Modells mit den Faktoren Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppe  EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

## Morbidity

### Symptomatik

Sowohl für Patientinnen < 65 als auch für Patientinnen ≥ 65 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

### I Anhang B.4 Ergänzender Hinweis zu den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1

Aus der auftragsgemäßen Bewertung der Studie EMPOWER-Cervical 1 ergeben sich die folgenden Ergebnisse:

- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie für den Endpunkt Gesamtüberleben
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der Morbidität für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitlosigkeit
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion
- Vorteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Übelkeit (UEs) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUEs)
- Nachteile für Cemiplimab gegenüber Chemotherapie bei den Nebenwirkungen für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])

Insgesamt überwiegen die positiven Effekte von Cemiplimab im Vergleich zu einer Chemotherapie unter Verwendung von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan oder Vinorelbin bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

## I Anhang B.5 Kaplan-Meier-Kurven

### Mortalität

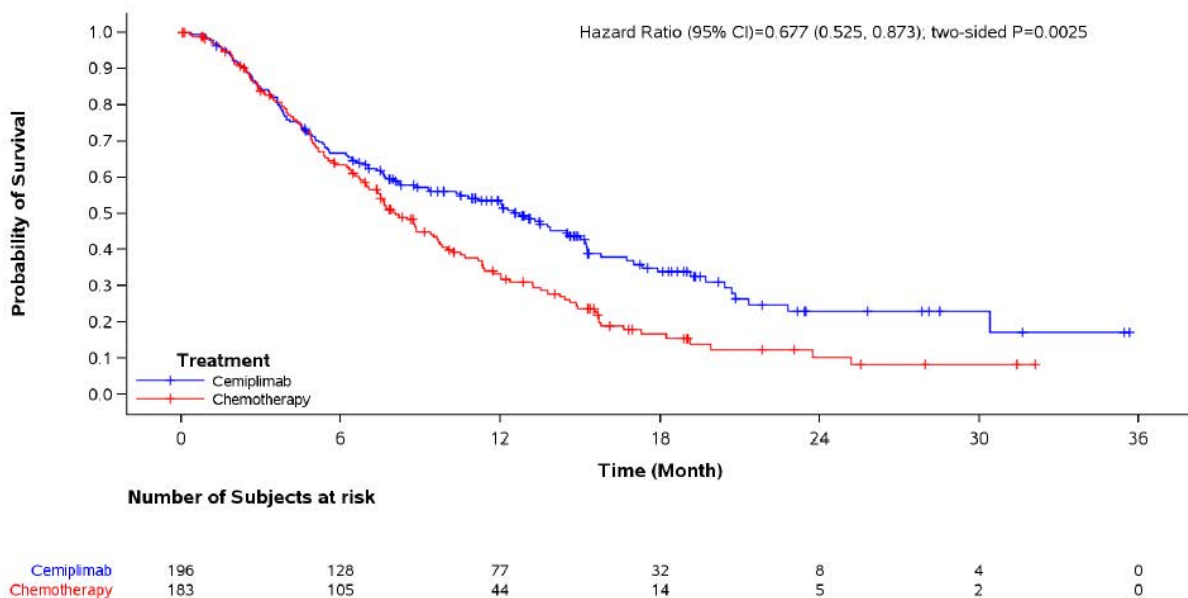


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

**Morbidität**

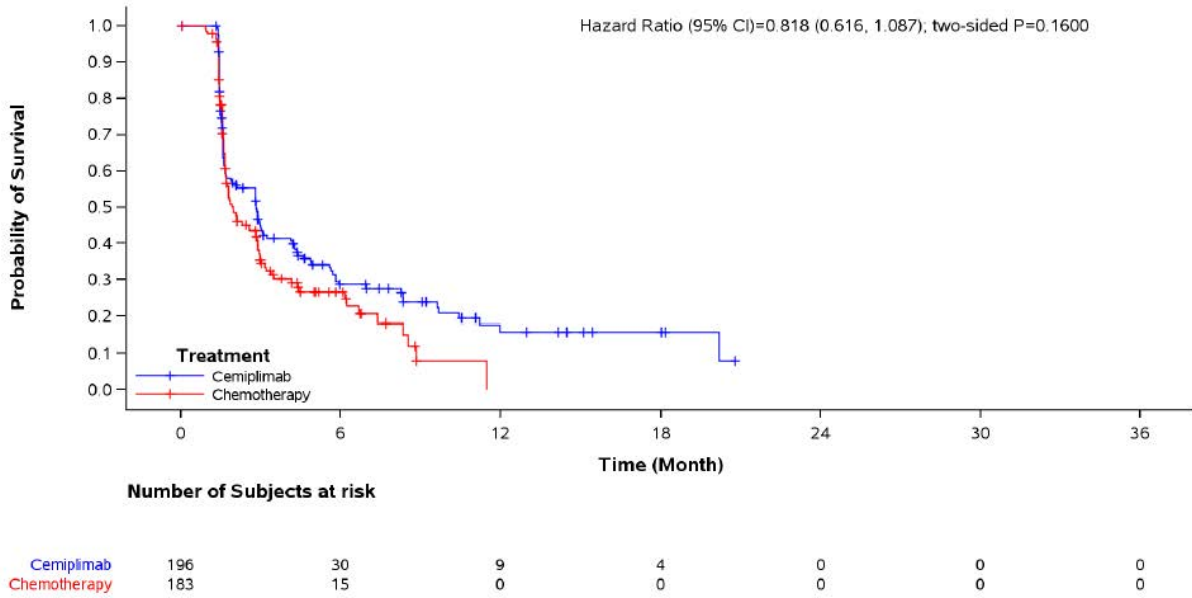


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

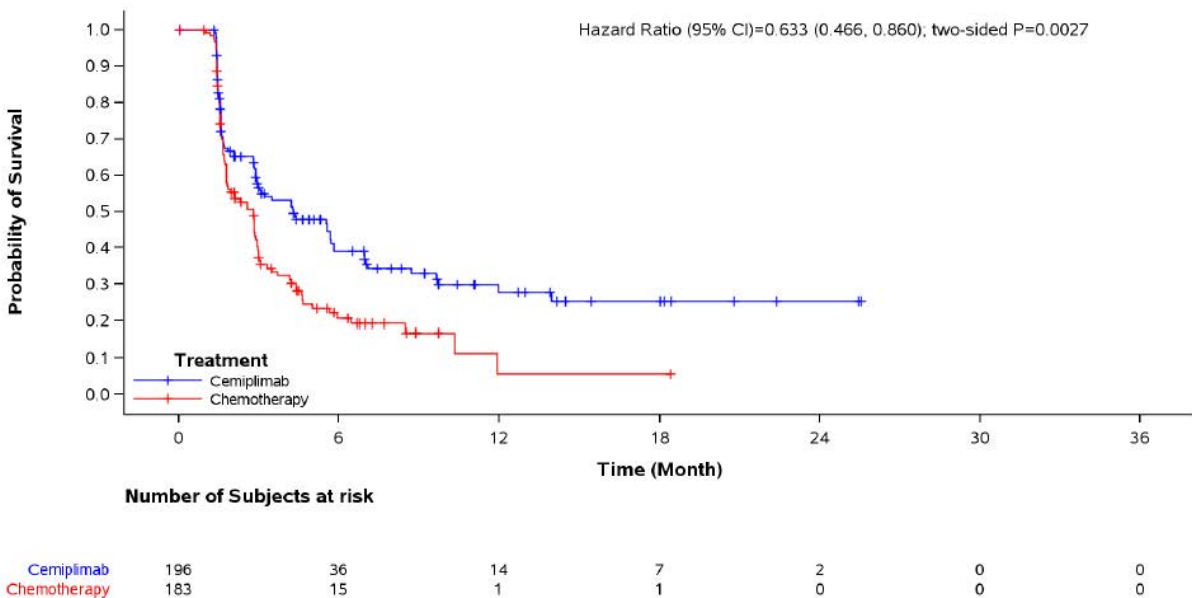


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

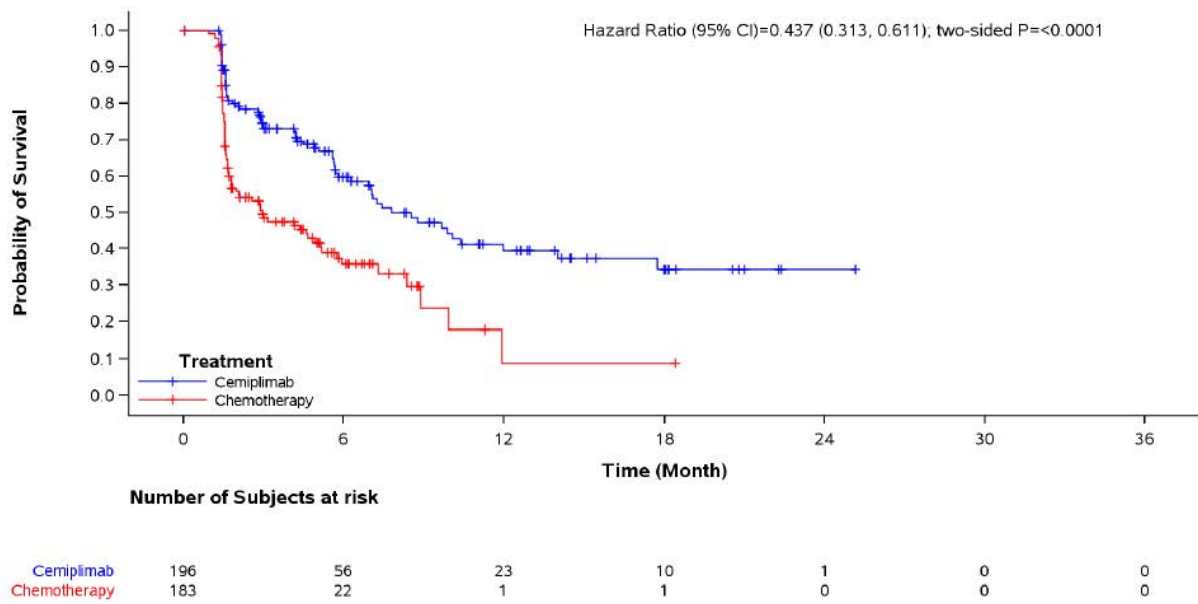


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

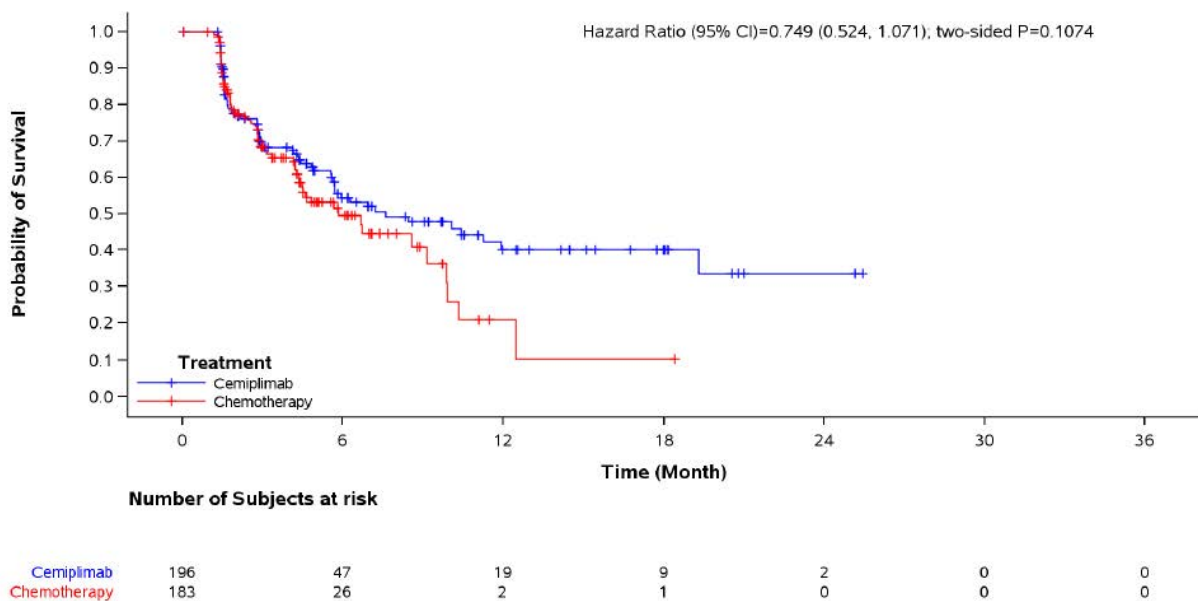


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)



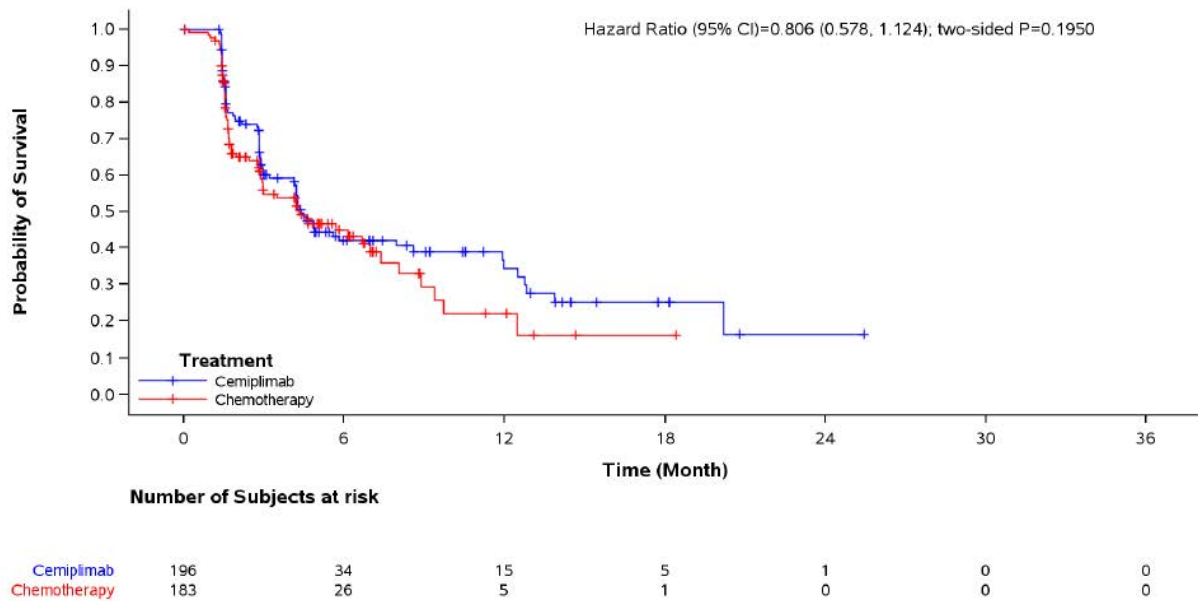


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

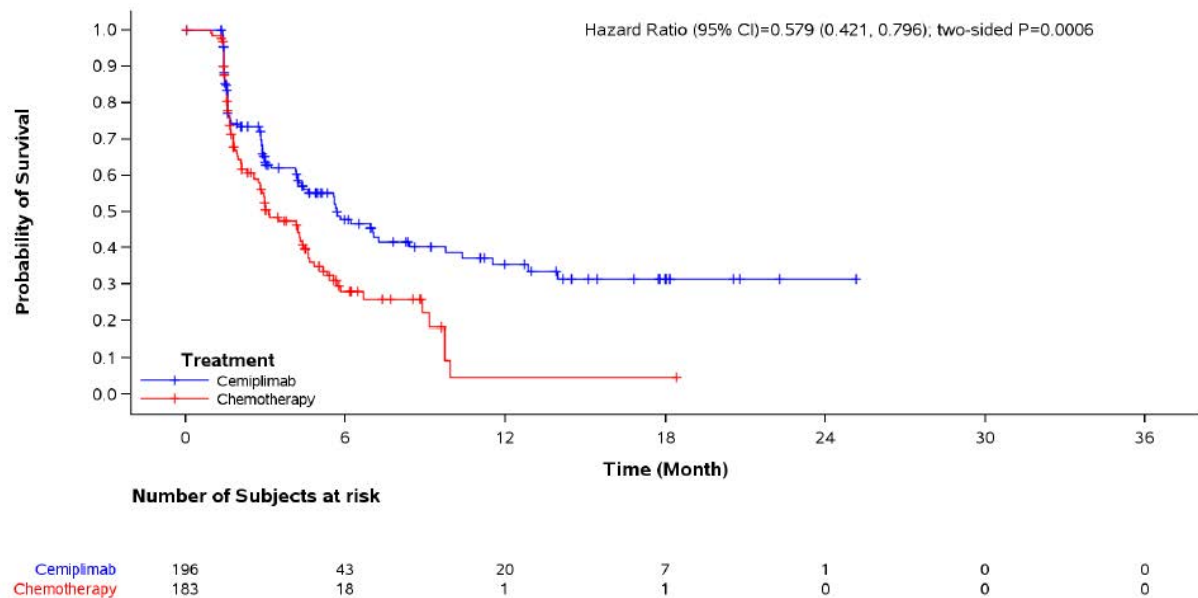


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitlosigkeit (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

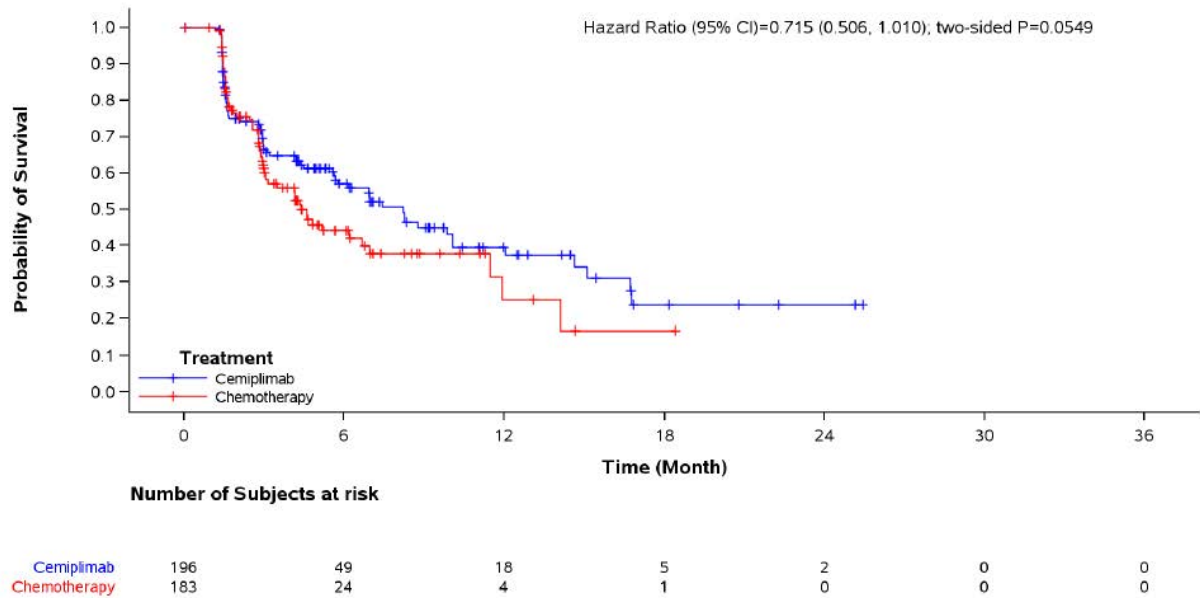


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

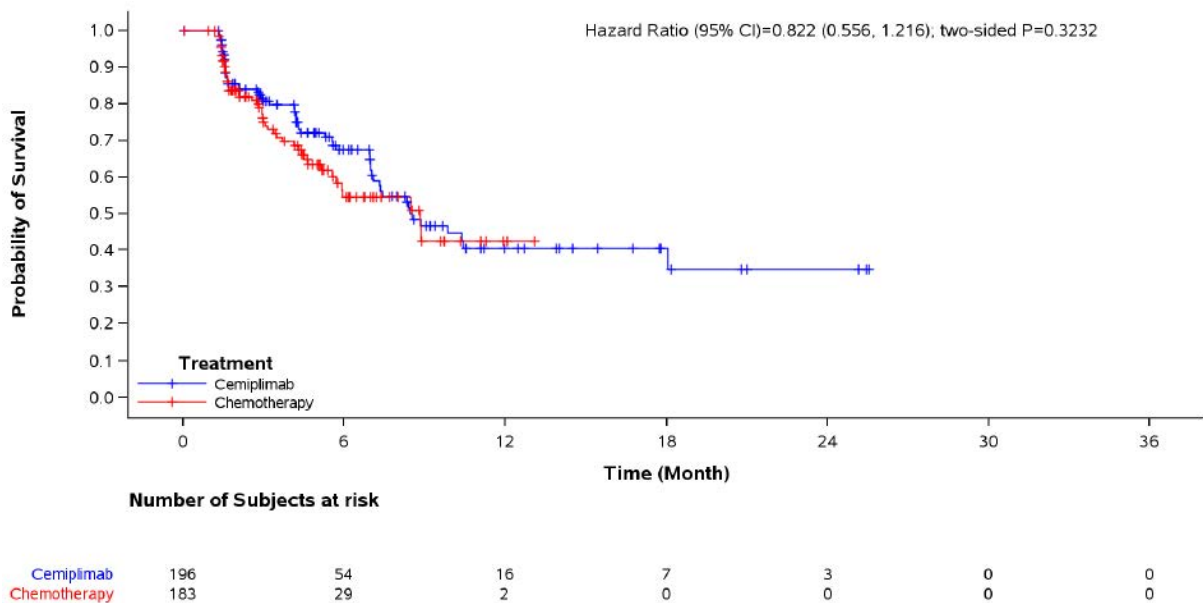


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

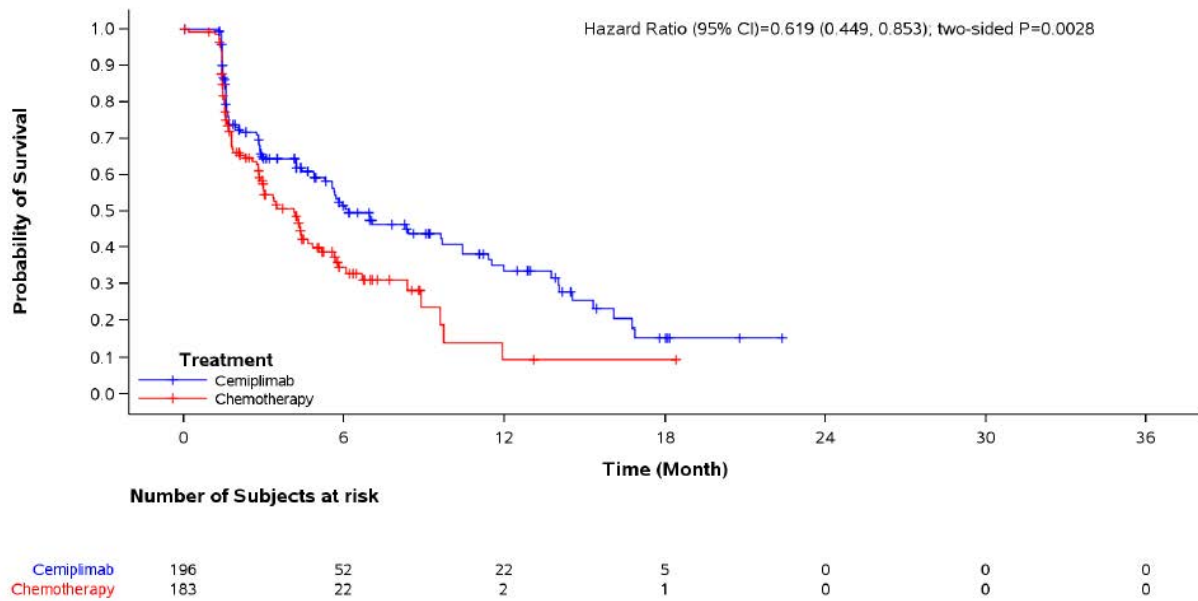


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

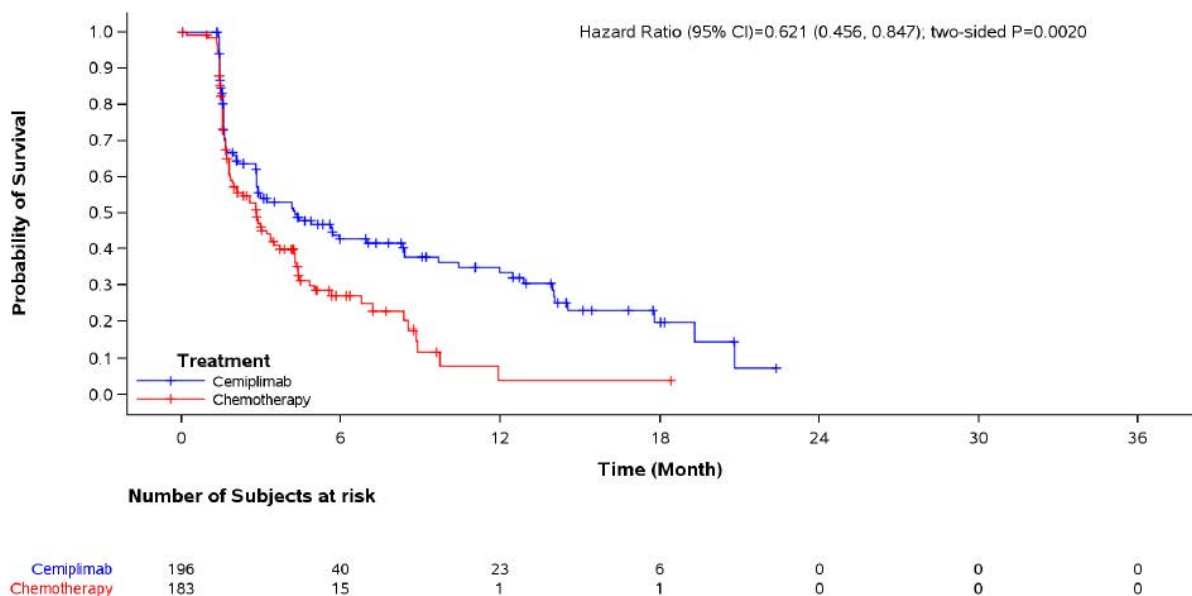


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

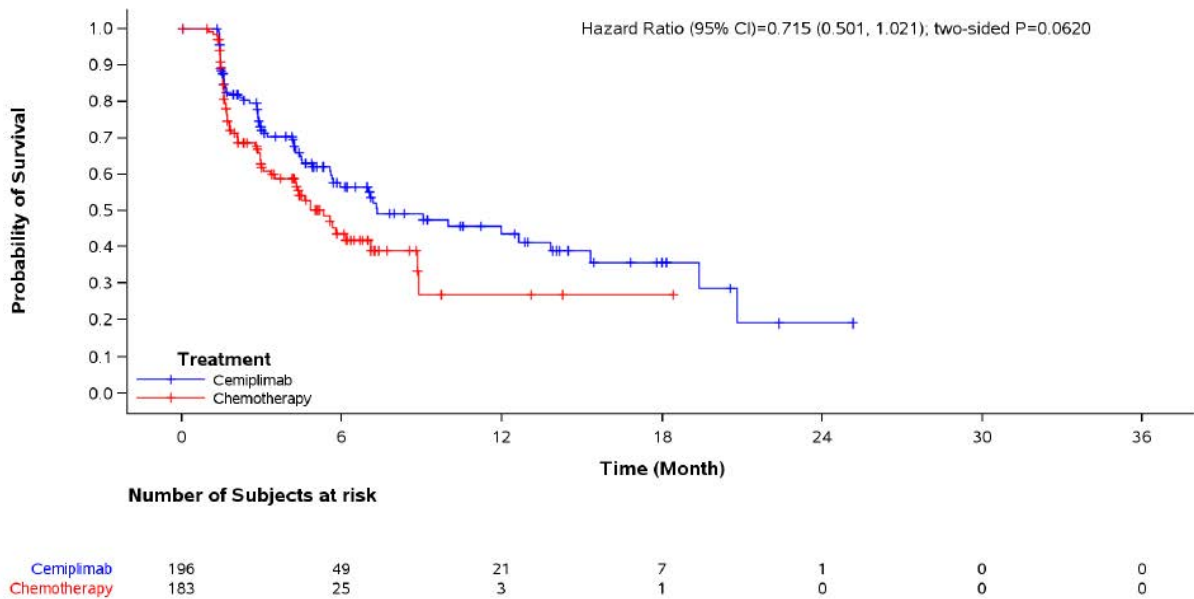


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

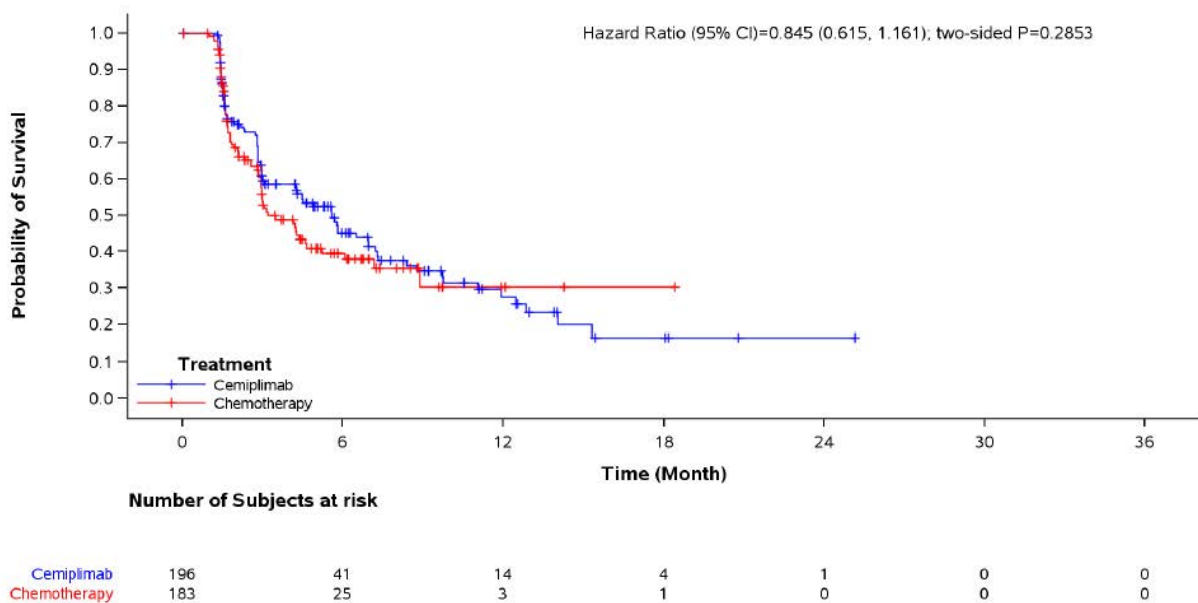


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

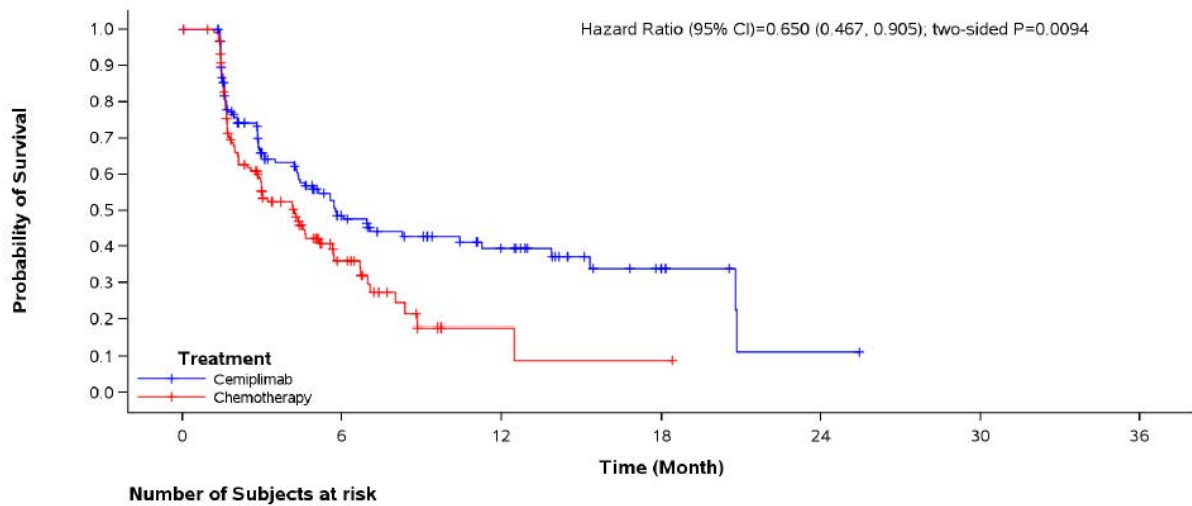


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

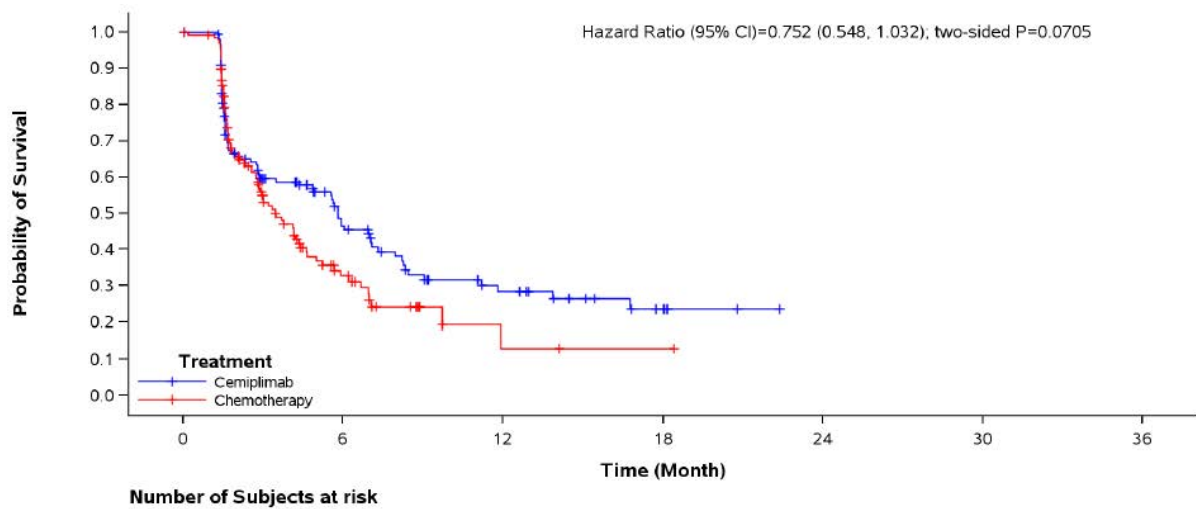


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

### Nebenwirkungen

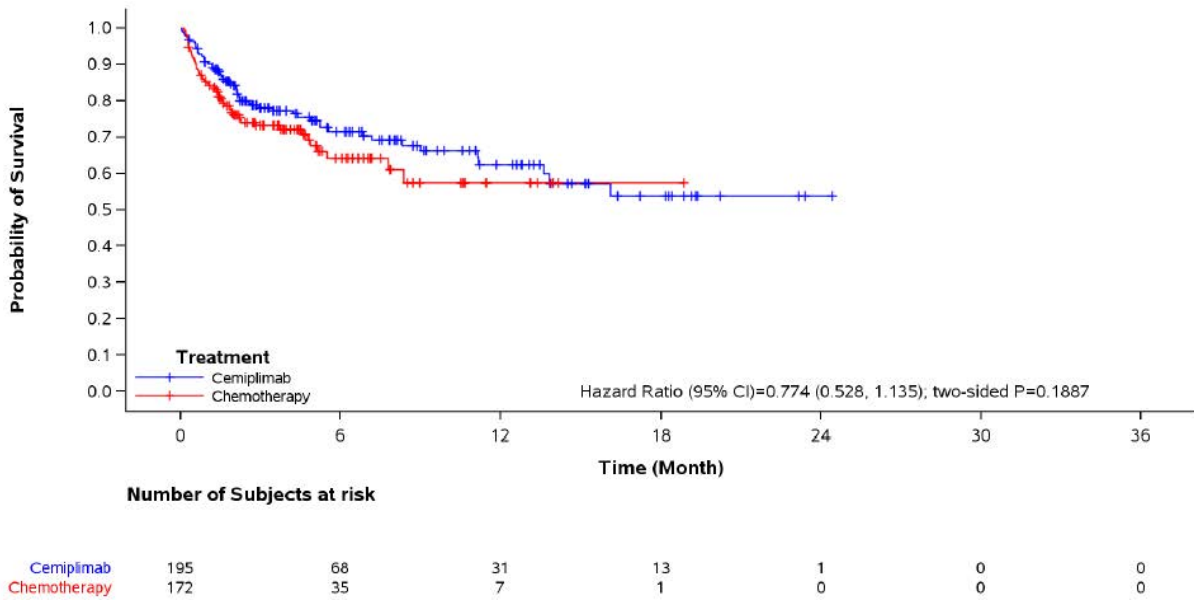


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

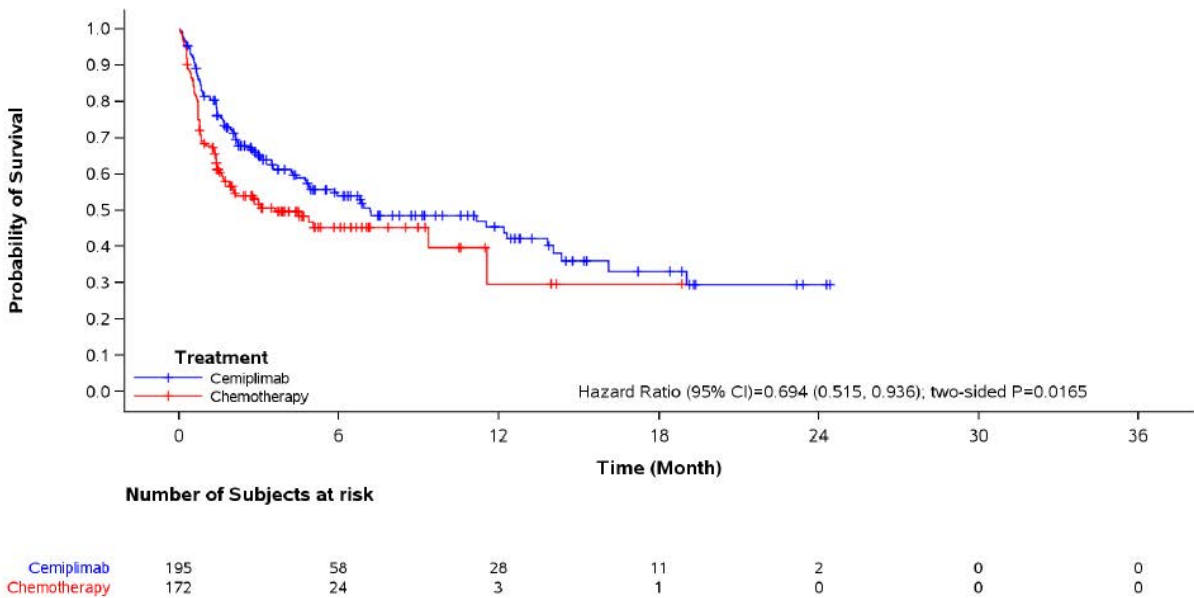


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

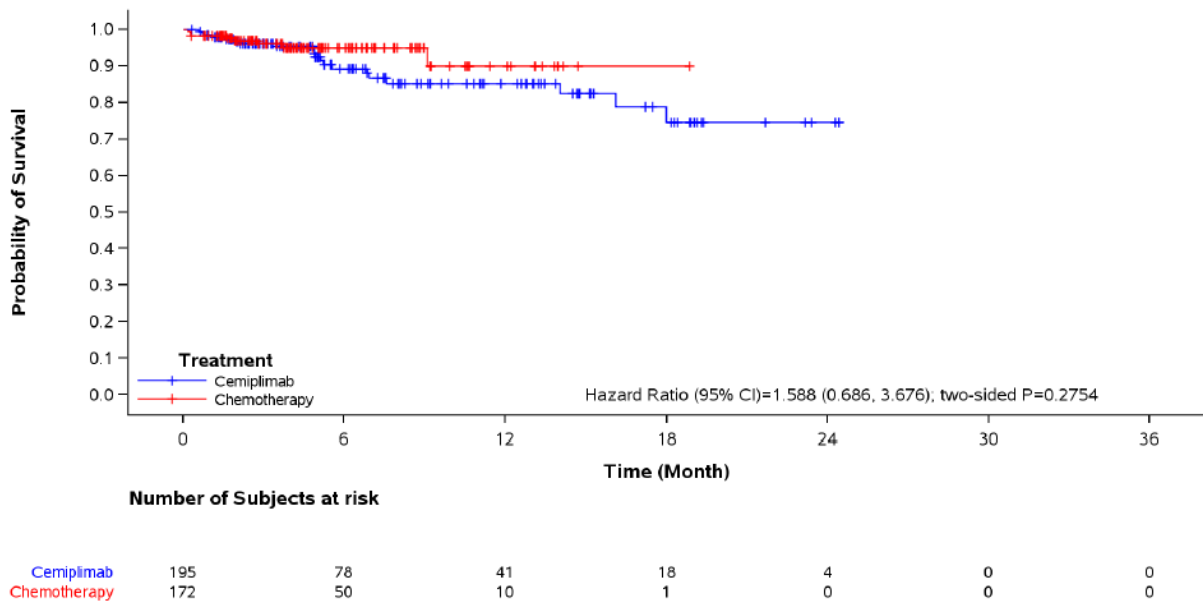


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

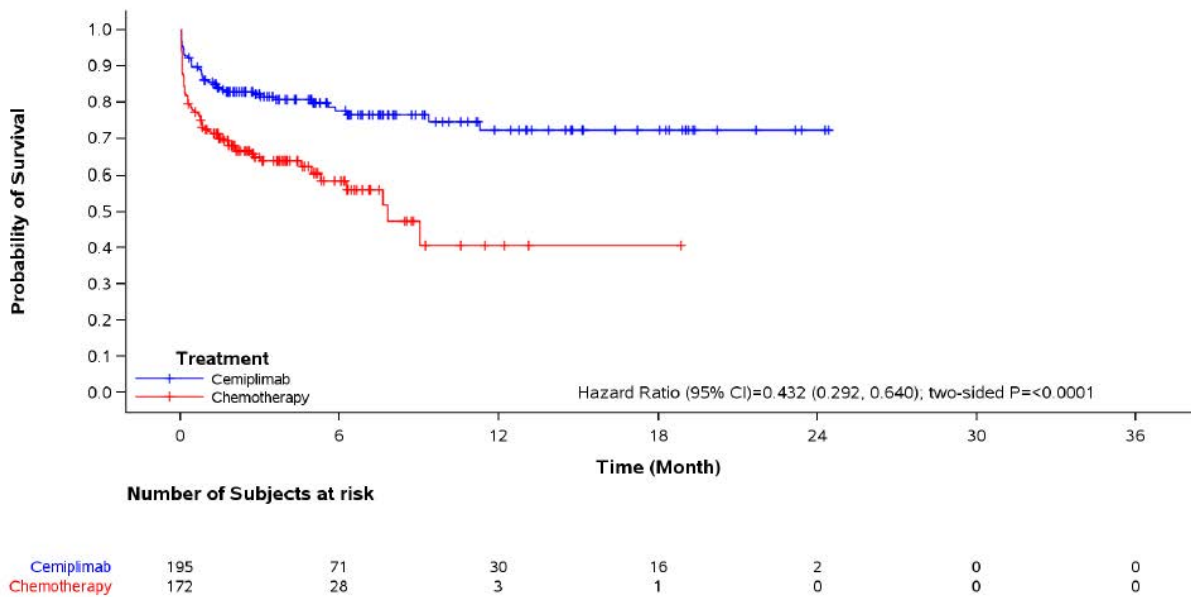


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit (PT, UEs), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

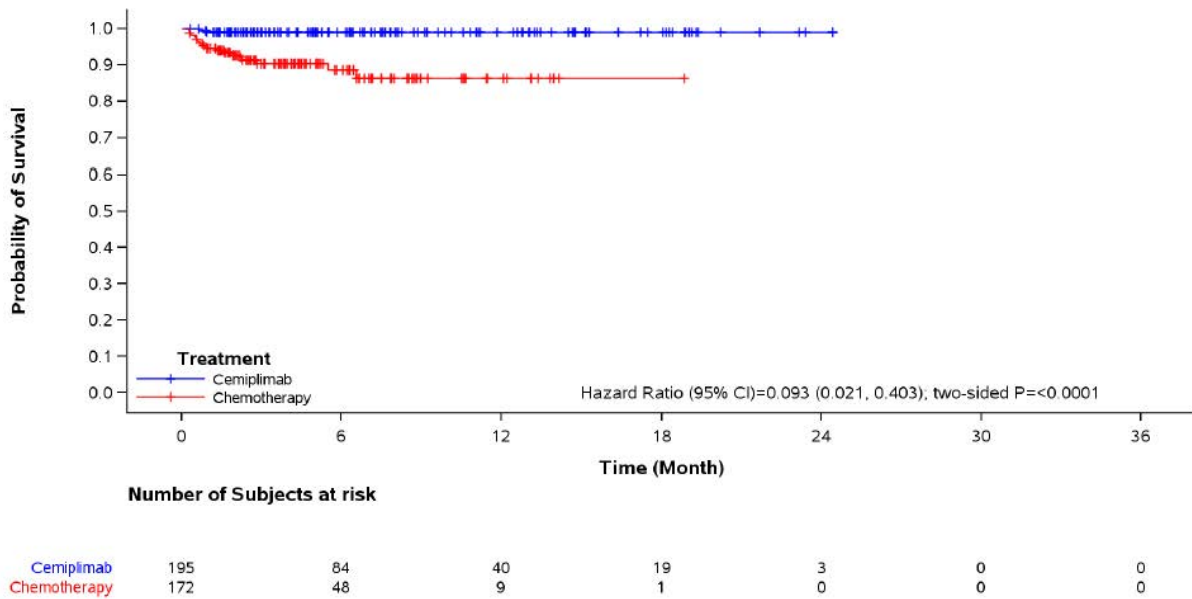


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUEs), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

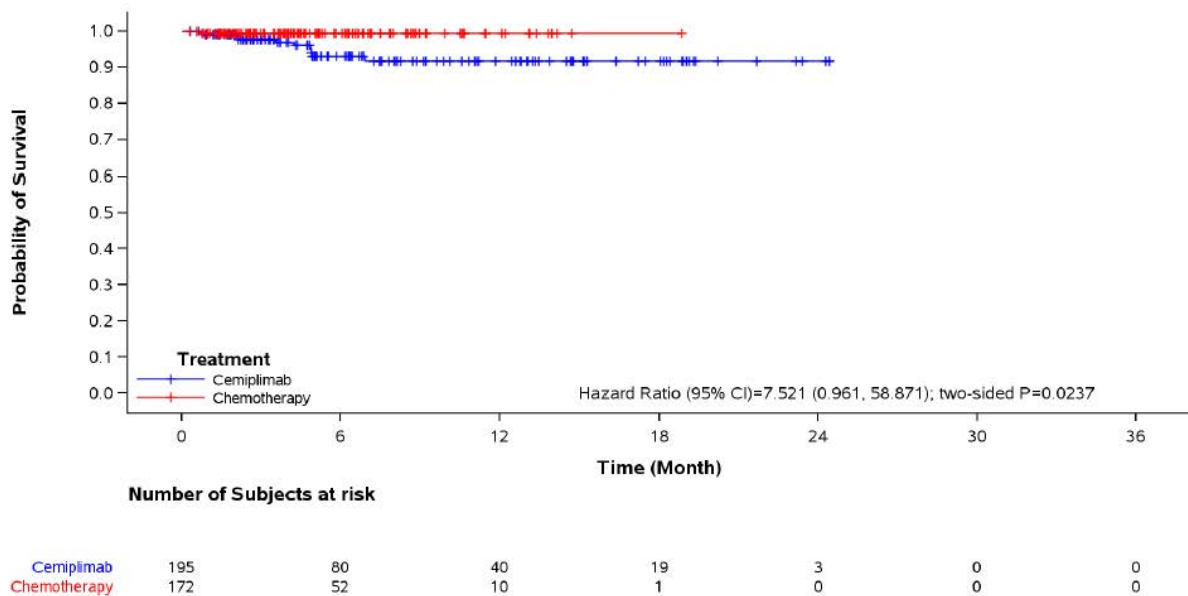


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]), Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)



### Subgruppenanalysen

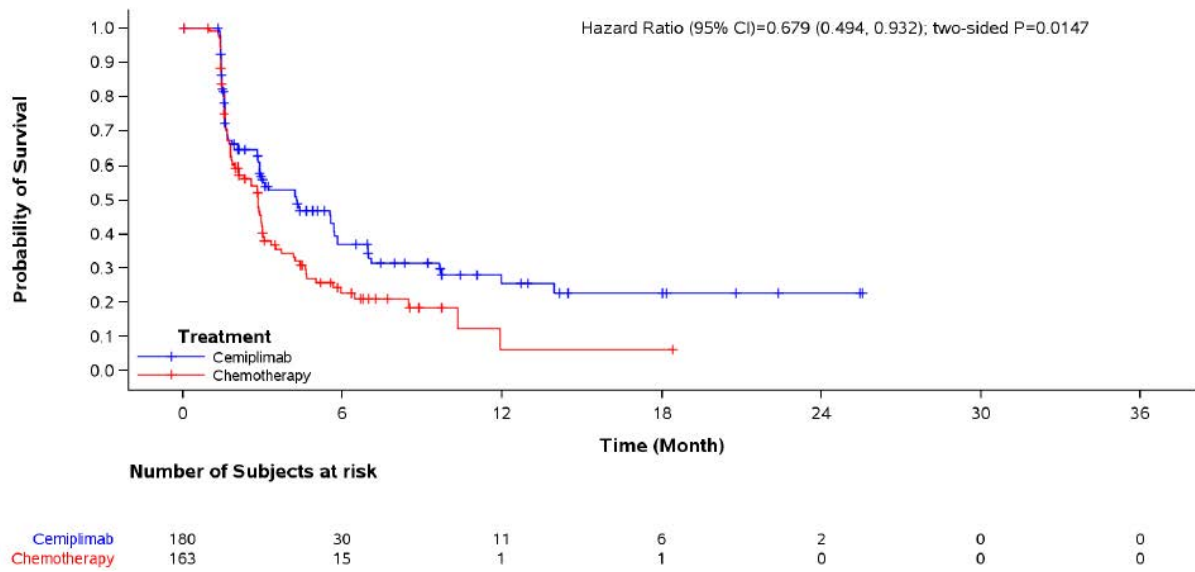


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Alter < 65, Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

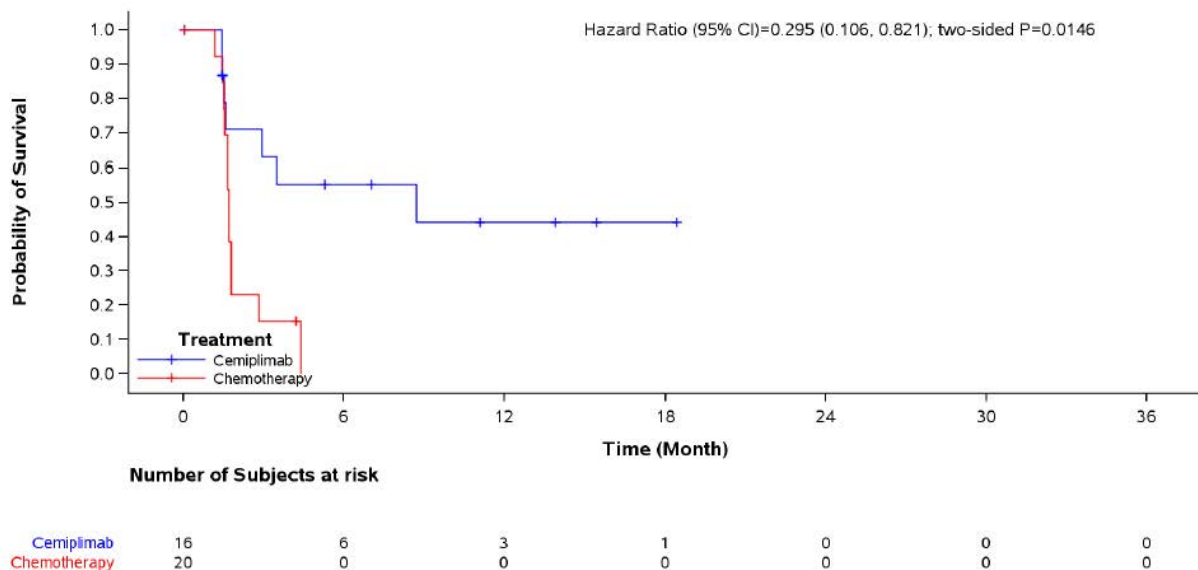


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Alter  $\geq 65$ , Studie EMPOWER-Cervical 1, 2. Datenschnitt (04.01.2021)

## I Anhang B.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>b</sup>  
 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>b</sup> N = 172
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	173 (88,7)	152 (88,4)
Blood and lymphatic system disorders	57 (29,2)	87 (50,6)
Anaemia	47 (24,1)	77 (44,8)
Neutropenia	4 (2,1)	19 (11)
Endocrine disorders	15 (7,7)	1 (0,6)
Hypothyroidism	11 (5,6)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	107 (54,9)	110 (64)
Abdominal pain	18 (9,2)	17 (9,9)
Abdominal pain upper	10 (5,1)	8 (4,7)
Constipation	32 (16,4)	36 (20,9)
Diarrhoea	20 (10,3)	27 (15,7)
Nausea	42 (21,5)	66 (38,4)
Stomatitis	5 (2,6)	14 (8,1)
Vomiting	40 (20,5)	41 (23,8)
General disorders and administration site conditions	83 (42,6)	90 (52,3)
Asthenia	19 (9,7)	27 (15,7)
Fatigue	35 (17,9)	34 (19,8)
Oedema peripheral	13 (6,7)	10 (5,8)
Pyrexia	22 (11,3)	25 (14,5)
Hepatobiliary disorders	13 (6,7)	3 (1,7)
Infections and infestations	65 (33,3)	55 (32)
Urinary tract infection	21 (10,8)	16 (9,3)
Injury, poisoning and procedural complications	21 (10,8)	13 (7,6)
Investigations	46 (23,6)	44 (25,6)
Aspartate aminotransferase increased	7 (3,6)	11 (6,4)
Blood alkaline phosphatase increased	9 (4,6)	10 (5,8)
Blood creatinine increased	12 (6,2)	9 (5,2)
Weight decreased	10 (5,1)	8 (4,7)
Metabolism and nutrition disorders	58 (29,7)	54 (31,4)
Decreased appetite	31 (15,9)	27 (15,7)
Hyperglycaemia	2 (1)	13 (7,6)
Hypoalbuminaemia	13 (6,7)	9 (5,2)
Hypokalaemia	13 (6,7)	13 (7,6)

Tabelle 17: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>b</sup>  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>b</sup> N = 172
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	52 (26,7)	44 (25,6)
Arthralgia	17 (8,7)	5 (2,9)
Back pain	21 (10,8)	16 (9,3)
Pain in extremity	13 (6,7)	5 (2,9)
Nervous system disorders	31 (15,9)	39 (22,7)
Dizziness	10 (5,1)	8 (4,7)
Headache	16 (8,2)	11 (6,4)
Psychiatric disorders	24 (12,3)	21 (12,2)
Renal and urinary disorders	30 (15,4)	24 (14)
Haematuria	10 (5,1)	4 (2,3)
Reproductive system and breast disorders	32 (16,4)	23 (13,4)
Pelvic pain	10 (5,1)	12 (7)
Vaginal haemorrhage	10 (5,1)	6 (3,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	47 (24,1)	29 (16,9)
Cough	17 (8,7)	13 (7,6)
Dyspnoea	23 (11,8)	13 (7,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	36 (18,5)	43 (25)
Rash	12 (6,2)	14 (8,1)
Vascular disorders	18 (9,2)	11 (6,4)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  
 b. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.  
 c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 18: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>b</sup>

Studie  SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>b</sup> N = 172
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	56 (28,7)	52 (30,2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1)	17 (9,9)
Anaemia	1 (0,5)	11 (6,4)
Gastrointestinal disorders	9 (4,6)	10 (5,8)
Infections and infestations	22 (11,3)	19 (11)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>b. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 19: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>b</sup>

Studie SOC <sup>c</sup> PT <sup>c</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>b</sup> N = 172
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>		
<b>Gesamtrate Schwere UEs<sup>d</sup></b>	94 (48,2)	87 (50,6)
Blood and lymphatic system disorder	24 (12,3)	60 (34,9)
Anaemia	21 (10,8)	51 (29,7)
Neutropenia	1 (0,5)	11 (6,4)
Gastrointestinal disorders	17 (8,7)	19 (11)
General disorders and administration site conditions	15 (7,7)	8 (4,7)
Hepatobiliary disorders	10 (5,1)	1 (0,6)
Infections and infestations	21 (10,8)	18 (10,5)
Investigations	17 (8,7)	8 (4,7)
Metabolism and nutrition disorders	12 (6,2)	12 (7)
Renal and urinary disorders	11 (5,6)	4 (2,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen aufgetreten sind.                      b. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.                      c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen                      d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 172
<b>EMPOWER-Cervical 1 (2. Datenschnitt 04.01.2021)</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	20 (10,3)	8 (4,7)
Blood and lymphatic system disorder	1 (0,5)	2 (1,2)
Anaemia	1 (0,5)	1 (0,6)
Disseminated intravascular coagulation	1 (0,5)	0 (0)
Neutropenia	0 (0)	1 (0,6)
Thrombocytopenia	0 (0)	1 (0,6)
Cardiac disorders	1 (0,5)	0 (0)
Autoimmune pericarditis	1 (0,5)	0 (0)
Endocrine disorders	2 (1)	0 (0)
Hypothyroidism	2 (1)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (1)	1 (0,6)
Colitis	1 (0,5)	0 (0)
Diverticular perforation	0 (0)	1 (0,6)
Pancreatic mass	1 (0,5)	0 (0)
Pancreatitis chronic	1 (0,5)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,5)	1 (0,6)
Malaise	0 (0)	1 (0,6)
Non-cardiac chest pain	1 (0,5)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	7 (3,6)	0 (0)
Autoimmune hepatitis	3 (1,5)	0 (0)
Hepatic function abnormal	1 (0,5)	0 (0)
Hepatitis	1 (0,5)	0 (0)
Immune-mediated hepatitis	2 (1)	0 (0)
Infections and infestations	4 (2,1)	0 (0)
COVID-19 pneumonia	1 (0,5)	0 (0)
Gastroenteritis	1 (0,5)	0 (0)
Pelvic abscess	1 (0,5)	0 (0)
Peritonitis	1 (0,5)	0 (0)
Pneumonia	1 (0,5)	0 (0)
Pyomyositis	1 (0,5)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,5)	1 (0,6)
Infusion related reaction	0 (0)	1 (0,6)
Spinal compression fracture	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 20: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Chemotherapie<sup>a</sup>  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 195	Chemotherapie <sup>a</sup> N = 172
Investigations	2 (1)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,5)	0 (0)
Amylase increased	1 (0,5)	0 (0)
Platelet count decreased	1 (0,5)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,5)	1 (0,6)
Decreased appetite	1 (0,5)	1 (0,6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,5)	1 (0,6)
Muscular weakness	0 (0)	1 (0,6)
Polyarthritis	1 (0,5)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	2 (1,2)
Neurotoxicity	0 (0)	1 (0,6)
Transient ischaemic attack	0 (0)	1 (0,6)
Psychiatric disorders	0 (0)	1 (0,6)
Agoraphobia	0 (0)	1 (0,6)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (0,6)
Renal failure	0 (0)	1 (0,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2,1)	0 (0)
Pneumonitis	4 (2,1)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (0,6)
Deep vein thrombosis	0 (0)	1 (0,6)
<p>a. Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 D übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		



## **I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® mit Stand März 2023 übernommen.*

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

*Die Behandlung darf nur durch Ärzte eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrung in der Behandlung von Krebserkrankungen verfügen.*

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### **Dosierung**

##### **Empfohlene Dosis**

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

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

##### **Dosisanpassungen**

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

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

Tabelle 1-13: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

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

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad $\geq 3$ mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde		
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen  (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft-versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, Immunthrombozytopenie, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Pruritis, Keratitis, immunvermittelte Gastritis und Stomatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>• Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4</li> <li>• Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4</li> <li>• Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3</li> <li>• Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>• Verringerung der Kortikosteroiddosis auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich</li> </ul>	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
<b>Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion<sup>a</sup></b>			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs ( <i>Upper Limit of Normal</i> ). a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation. b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.			

### **Patientenpass**

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

## **Besondere Patientengruppen**

### Kinder und Jugendliche

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

### Ältere Patienten

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

### Nierenfunktionsstörung

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

### Leberfunktionsstörung

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

## **Art der Anwendung**

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

*Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

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

### Gegenanzeigen

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### **Rückverfolgbarkeit**

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

### **Immunvermittelte Nebenwirkungen**

*Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.*

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

*Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.*

*Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### **Immunvermittelte Pneumonitis**

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und*



*durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Immunvermittelte Kolitis

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Immunvermittelte Hepatitis

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

#### Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus folgen. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### Hypophysitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### Nebenniereninsuffizienz

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### Diabetes mellitus Typ 1

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### Immunvermittelte Nephritis

*Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### **Andere immunvermittelte Nebenwirkungen**

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

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

*Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

*Nach Markteinführung wurden bei mit PD-1- Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten zu berücksichtigen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.*

### **Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion**

*Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### **Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden**

*Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)  $\geq 2$  oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.*

*Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen- Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Es wurden keine pharmakokinetischen (PK) Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.*

*Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Frauen im gebärfähigen Alter**

*Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Cemiplimab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.*

### **Schwangerschaft**

*Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).*

*Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.*

### **Stillzeit**

*Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.*

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

### **Fertilität**

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

*Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Fatigue berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).*

### **Überdosierung**

*Im Fall einer Überdosierung sollten Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.*

### **Inkompatibilitäten**

*Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.*

### **Dauer der Haltbarkeit**

#### **Ungeöffnete Durchstechflasche**

*3 Jahre.*

#### **Nach dem Öffnen**

*Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).*

#### **Nach der Zubereitung der Infusion**

*Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:*

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder*
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.*

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

#### **Ungeöffnete Durchstechflasche**

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

*Nicht einfrieren.*

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

*Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.*

### **Art und Inhalt des Behältnisses**

*LIBTAYO ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.*

*Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.*

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### **Zubereitung und Anwendung**

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.*
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.*
- Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.*
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.*
- LIBTAYO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.*
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.*

*LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie**



## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ....	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.12
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation .....	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren (Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das Zervixkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neuen Anwendungsgebiet von Cemiplimab [1]. Demnach ist Cemiplimab als Monotherapie indiziert bei erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.

### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert, dass eine zugelassene Zweitlinienbehandlung für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie bisher fehle. Es erfordere Therapieoptionen im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms mit dem Ziel bei guter Verträglichkeit tumorbedingte Symptome zu reduzieren, die Lebensqualität zu verbessern und die Überlebenszeit zu verlängern.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

<b>Schritt</b>	<b>Vorgehen des pU</b>	<b>Anteil [%]</b>	<b>Ergebnis (Patientenzahl)</b>
1	prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2023	–	16 061
2	Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	31–40	4979–6424
3	Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	33–71	1643–4561
4	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	90,06	1480–4108

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms im Jahr 2023**

Der pU entnimmt der Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2010 und 2019 [2] die Fallzahlen zur 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms mit dem Diagnosecode C53.- (Bösartige Neubildung der Cervix uteri) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10). Er berechnet mithilfe dieser Angaben eine jährliche Steigerungsrate von  $-1,28\%$ . Anschließend schätzt der pU auf deren Basis eine 5-Jahres-Prävalenz von 16 061 Patientinnen mit Zervixkarzinom für das Jahr 2023 in Deutschland.

### **Schritt 2: Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom**

Der pU legt 2 Anteilswerte für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom zugrunde und weist eine Spanne aus. Die Herleitung des Anteilswerts der Obergrenze (40 %) unterscheidet sich von derjenigen der Untergrenze (31 %):

#### ***Ermittlung der Obergrenze***

Der pU zieht eine Publikation von Sonawane et al. (2022) [3] zu einer Auswertung von Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und systemischer Erstlinientherapie heran. Die Analyse basiert auf Krankenversichertendaten einer kommerziellen Datenbank aus den Vereinigten Staaten. Für die Auswahl der Patientinnen wurden zunächst alle Frauen über 18 Jahren mit 1 oder mehreren stationären Diagnosen oder 2 ambulanten Diagnosen eines Zervixkarzinoms zwischen den Jahren 2015 und 2020 aufgegriffen (8717 Patientinnen). Eine weitere Eingrenzung auf die Patientengruppe mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom erfolgte über die Behandlung dieser Patientinnen: Sie mussten 1 oder mehrere systemische Therapien erhalten haben. Davon ausgenommen waren Patientinnen mit einer zusätzlich begleitenden Strahlentherapie oder mit einer im zeitlichen Zusammenhang stehenden Operation. Aus dem Flussdiagramm der Publikation sind sowohl die eingeschlossene Patientengruppe mit rezidiviertem / metastasiertem Zervixkarzinom (siehe b1) als auch die ausgeschlossenen Patientengruppen (siehe a und b2) zu entnehmen, sodass sich die ursprünglichen 8717 Patientinnen mit Zervixkarzinom wie folgt aufteilen:

a) Patientinnen ohne Therapie des Zervixkarzinoms im Auswertungszeitraum (2991 Patientinnen)

b1) Patientinnen mit rezidiviertem / metastasiertem Zervixkarzinom (2316 Patientinnen, von denen keine Patientin Teil der Patientengruppe a ist)

b2) Patientinnen ohne rezidiviertes / metastasiertes Zervixkarzinom (3410 Patientinnen, von denen keine Patientin Teil der Patientengruppe a ist)

Der pU ermittelt den Anteilswert des rezidierten / metastasierten Zervixkarzinoms in Höhe von 40 %, indem er die Anzahl der Patientinnen mit rezidiertem / metastasiertem Zervixkarzinom ( $b_1 = 2316$  Patientinnen) durch die Anzahl der Patientinnen mit rezidivierter / metastasierter Erkrankung bzw. ohne rezidierte / metastasierte Erkrankung, jedoch mit Therapie im Auswertungszeitraum ( $b_1 + b_2 = 2316 + 3410$  Patientinnen), dividiert.

### ***Ermittlung der Untergrenze***

Für die Untergrenze ermittelt der pU die Anteilswerte der Patientinnen mit primär metastasiertem (a) oder mit rezidiertem (b) Zervixkarzinom zunächst getrennt. Dazu zieht der pU eine S3-Leitlinie zum Zervixkarzinom aus dem Jahr 2022 heran [4]. Anschließend summiert er die beiden Anteilswerte (c).

#### ***a) Anteil der Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom bei Erstdiagnose***

Der pU entnimmt der S3-Leitlinie einen Anteil von 12 % der Patientinnen, die bei Erstdiagnose ein metastasiertes Zervixkarzinom aufweisen [4].

#### ***b) Anteil der Patientinnen mit nicht metastasiertem Zervixkarzinom bei Erstdiagnose und Progressionsereignis***

Der pU bestimmt über einen Umkehrschluss zunächst einen Anteil in Höhe von 88 % derjenigen Patientinnen, die bei Erstdiagnose keine metastasierte Erkrankung aufweisen (100% minus 12 %). Außerdem entnimmt er aus der S3-Leitlinie eine Rezidivrate des Zervixkarzinoms von 22 % bis 31 % über alle Tumorstadien und alle Therapieformen hinweg [4]. Mithilfe dieser Anteilswerte berechnet er eine Spanne von 19 % bis 27 % der Patientinnen ohne Metastasen bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms und anschließender Progression ( $88 \% * 22 \%$  bzw.  $88 \% * 31 \%$ ).

#### ***c) Summe der Anteilswerte a und b***

Durch die Summe der Anteilswerte aus den vorangegangenen Teilschritten a und b weist der pU eine Spanne von 31 % bis 39 % (= 12 % + 19 % bzw. 12 % + 27 %) der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom aus.

### ***Zusammenführung der Anteilswerte aus der Ober- und Untergrenze***

Es ergibt sich eine Spanne von 31 % bis 40 % der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, die der pU auf die 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms aus Schritt 1 überträgt. Daraus resultiert eine Anzahl von 4979 bis 6424 Patientinnen für Schritt 2.

### **Schritt 3: Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie**

Der pU zieht Anteilswerte aus 5 verschiedenen Publikationen heran [3,5-8] und bildet eine Spanne zu Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (33 % bis 71 %):

#### ***Obergrenze***

Die retrospektive Analyse von McLachlan et al. (2017) [5] erfasste Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in 1 Krebszentrum in England. Im Zeitraum zwischen 2004 und 2014 wurde eine Anzahl von 75 Patientinnen mit mindestens 1 Therapielinie für ein rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom eingeschlossen. Von diesen erhielten 53 Patientinnen (ca. 71 %) eine 2. Therapielinie.

#### ***Untergrenze***

Die Auswertung der Publikation von Musa et al. (2022) [6] greift auf einen Datensatz desselben kommerziellen Anbieters wie die in Schritt 2 (Obergrenze) erwähnte Auswertung von Sonawane et al. (2022) [3] zurück. Es wurden Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und mindestens 1 systemischen Therapie im Zeitraum von 2015 bis 31. März 2020 aufgegriffen. Bei einem Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten nach der 1. systemischen Therapie wurde ein Anteil in Höhe von 33 % der Patientinnen mit einer 2. Therapielinie ermittelt.

### **Schritt 4: Patientinnen in der GKV-Zielpopulation**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 90,06 % [9,10] ermittelt der pU abschließend eine Anzahl von 1480 bis 4108 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die Herleitungsschritte des pU sind rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die maßgeblichen kritischen Punkte beschrieben:

#### **Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms als Ausgangsbasis und Übertragbarkeit von Anteilswerten aus den Schritten 2 und 3**

Der pU wählt als Ausgangsbasis die 5-Jahres-Prävalenz. Um die Patientenpopulation mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Schritt 2) und Krankheitsprogression (Schritt 3) zu ermitteln, überträgt er anschließend Anteile, die zum einen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (siehe Untergrenze Schritt 2a) und zum anderen aus Verlaufsbeobachtungen (siehe Untergrenze Schritt 2b: Beobachtung eines Progresses nach einer Erstbehandlung sowie Schritt 3: Beobachtung eines Progresses nach 1. systemischer Therapielinie) gewonnen wurden. Dies ist aus den im Folgenden genannten Gründen kritisch zu sehen:

In der 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der Personen, die am Ende des 5-Jahres-Zeitraums noch leben und bei denen innerhalb des 5-Jahres-Zeitraums die betrachtete Krebserkrankung diagnostiziert wurde) sind Patientinnen mit Erstdiagnose als auch Patientinnen, die im Krankheitsverlauf eine progrediente Erkrankung erworben haben, enthalten. Es ist davon auszugehen, dass sich die Verteilung der Stadien als auch die Verteilung einer progredienten Erkrankung bei Patientinnen der 5-Jahres-Prävalenz von der jeweiligen Verteilung bei ausschließlich neu erkrankten Patientinnen bzw. aus Verlaufsbeobachtungen unterscheidet. Damit ist die Übertragbarkeit der Anteilswerte aus Schritt 2 (Untergrenze) und aus Schritt 3 auf die 5-Jahres-Prävalenz nicht gegeben.

## **Zu Schritt 2: Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom**

### ***Obergrenze***

Zur Berechnung des Anteilswerts der Obergrenze (40 %) anhand der Publikation von Sonawane et al. (2022) [3] schließt der pU nur einen Teil der Patientinnen mit Zervixkarzinom ( $b_1 + b_2$ ) in die Grundgesamtheit ein, aus der er den Anteil der Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom ermittelt. Er begründet nicht ausreichend, weshalb er Patientinnen ohne Therapie des Zervixkarzinoms im Auswertungszeitraum (a) vollständig aus der Grundgesamtheit ausschließt.

Zudem wird für die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf die 5-Jahres-Prävalenz aus Schritt 1 ein Anteilswert benötigt, der sich auf den Zeitpunkt der Prävalenzerhebung bezieht. Der Anteilswert aus der Publikation von Sonawane et al. (2022) bezieht sich jedoch auf Patientinnen mit unterschiedlichen Zeitpunkten zur Diagnose eines rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms (innerhalb des Auswertungszeitraums 2015 bis 2020). Darüber hinaus könnte der Anteilswert zum einen verstorbene Patientinnen und zum anderen Patientinnen mit einer Erstdiagnose des Zervixkarzinoms vor dem Auswertungszeitraum umfassen. Insgesamt ist die Übertragbarkeit des ermittelten Anteilswerts auf die 5-Jahres-Prävalenz aus Schritt 1 fraglich.

### ***Untergrenze***

#### ***a) Anteil der Patientinnen mit metastasiertem Zervixkarzinom bei Erstdiagnose***

Der Anteilswert kann auch von dem vom pU veranschlagten in Höhe von 12 % abweichen. Beispielsweise kann aus dem Bericht des RKI „Krebs in Deutschland für 2017 / 2018“ [11] ein Anteil von 18 % des Stadiums IV (nach der Klassifikation maligner Tumoren [Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Fernmetastasen] [TNM-Klassifikation]) bei Erstdiagnose des Zervixkarzinoms entnommen werden. Hier gilt allerdings die Einschränkung, dass ein hoher Anteil an Patientinnen ohne Zuordnung zu einem Stadium vorliegt und das Stadium IV nicht nur metastasierte Karzinome umfasst [12].



### *b) Anteil der Patientinnen mit nicht metastasiertem Zervixkarzinom bei Erstdiagnose und Progressionsereignis*

Die aus der Leitlinie entnommenen Anteilswerte zur Rezidivrate beruhen auf einem Abstract aus dem Jahr 2016 (22,5 %) [13] und auf einer Studie zu Daten aus den Jahren 1964 bis 1976 (31 %) [14]. Die Anteilswerte sind aus folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet:

- Wie auch den Ausführungen des pU zu entnehmen ist, wird keine Abgrenzung von Patientinnen mit einer für das Anwendungsgebiet relevanten palliativen Behandlung zu Patientinnen mit einer kurativen Behandlung bei einem Rezidiv vorgenommen.
- Es fehlen in dem Abstract [13] relevante Angaben zur Studienpopulation zur abschließenden Beurteilung des daraus gewonnenen Anteilswerts.
- Es ist fraglich, ob der aus der Studie [14] gewonnene Anteilswert heute noch aktuell ist. Zudem erfasste die Studie auch Patientinnen mit persistierender Erkrankung. Es bleibt offen, ob eine persistierende Erkrankung für das Anwendungsgebiet relevant ist, da das Anwendungsgebiet dies nicht explizit benennt.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie**

Der pU geht implizit davon aus, dass alle Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom eine platinbasierte Chemotherapie erhalten, da er keine Eingrenzung auf diese Patientinnen vornimmt.

Darüber hinaus ist insbesondere der Anteilswert der Obergrenze (71 % für Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie) mit Unsicherheit behaftet, da er aus einer kleinen Population sowie aus nur 1 Krebszentrum gewonnen wurde.

Generell ist die Einschränkung auf Patientinnen mit bereits erhaltener 2. Therapielinie für die Untergrenze vertretbar, da die Einleitung einer 2. Therapie impliziert, dass diese auch für die betroffenen Patientinnen infrage kam. Die Zielpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen, für die diese Therapie infrage kommt, die sie jedoch noch nicht erhalten haben.

### **Zusammenfassung der Bewertung sowie Anpassung der Patientenzahlen auf Grundlage der Herleitung des pU**

Insbesondere die Übertragung der Anteilswerte aus den Herleitungsschritten 2 und 3 auf die zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms führt zur Unsicherheit bei der Herleitung der Zielpopulation. Für einen Teil dieser Anteilswerte ist methodisch die Inzidenz des Zervixkarzinoms als Ausgangsbasis geeigneter.

Auf Basis der oben genannten kritischen Punkte können folgende Anpassungen vorgenommen werden:

- Schritt 1: Zugrundelegung einer Inzidenz mit einer Anzahl von 4100 neu erkrankten Patientinnen mit Zervixkarzinom (Prognose des RKI zur Inzidenz des Jahres 2022 [11])
- Schritt 2: Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom  
Anteilsspanne in Höhe von 31 % bis 39 % (ausschließlich auf Basis der Anteilswerte des pU zur Untergrenze)
- Schritt 3: Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie  
Anteilsspanne in Höhe von 33 % (Untergrenze des pU) bis 100 % (um auch Patientinnen zu erfassen, für die eine 2. Therapielinie infrage kommt, die sie jedoch noch nicht erhalten haben)

Daraus ergibt sich eine Anzahl von ca. 380 bis 1450 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Die weiteren adressierten Unsicherheiten bleiben in Ermangelung weiterer Daten bestehen.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen**

Der pU prognostiziert die Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2028 wie folgt: Zunächst ermittelt er eine jährliche Steigerungsrate mithilfe der Fallzahlen der Jahre 2010 und 2019 des ZfKD [2] (Angaben des pU: Inzidenz: -2,10 %, 5-Jahres-Prävalenz: -1,28 %), siehe dazu auch Abschnitt II 1.3.1: Herleitungsschritt 1 der GKV-Zielpopulation. Anschließend extrapoliert der pU die Fallzahlen ab dem Jahr 2019 auf Basis der Steigerungsraten bis zum Jahr 2028. Es resultiert dem pU zufolge eine Anzahl von 3779 inzidenten Patientinnen und von 15 057 prävalenten Patientinnen (5-Jahres-Prävalenz) für das Jahr 2028. Die Steigerungsrate für die Inzidenz kann nicht nachvollzogen werden. Eine eigene Berechnung ergibt für das vom pU beschriebene Vorgehen stattdessen eine jährliche Steigerungsrate von -0,94 %. Damit liegt die prognostizierte Fallzahl zur Inzidenz für das Jahr 2028 höher (ca. 4210) als vom pU ausgewiesen (3779).

## II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen <sup>a</sup>	Kommentar
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	1480–4108	<p>Insbesondere die Übertragung von Anteilswerten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bzw. aus Verlaufsbeobachtungen auf die zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz des Zervixkarzinoms führt zur Unsicherheit bei der Herleitung der Patientenzahlen.</p> <p>Wird die Inzidenz des Zervixkarzinoms zugrunde gelegt und werden Anpassungen zu Anteilswerten (siehe Abschnitt II 1.3.2) vorgenommen, ergibt sich eine Anzahl von ca. 380 bis 1450 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation. Diese Spanne ist ebenfalls mit Unsicherheit verbunden, die durch die Anpassungen in Ermangelung weiterer Daten nicht adressiert werden konnte.</p>
<p>a. Angabe des pU                      GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zu den Kosten von BSC liegen in Modul 3 D keine Angaben vor, da BSC erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde. Die Jahrestherapiekosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Cemiplimab entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [1]. Der pU berechnet den Jahresverbrauch auf Grundlage einer ungerundeten Anzahl an Gaben pro Jahr. Bei auf 1 Nachkommastelle gerundeter Anzahl an Gaben pro Jahr ergibt sich ein etwas höherer Jahresverbrauch.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cemiplimab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2023 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU setzt für Cemiplimab Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern an. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [15,16].

Ansonsten setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es könnten jedoch beispielsweise Kosten für die Verabreichung der Infusion angesetzt werden.

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU ermittelt für Cemiplimab Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 82 678,93 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind bei ungerundeter Anzahl an Gaben pro Jahr plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Bei einem Vergleich von Cemiplimab gegenüber BSC allein sind die Kosten von BSC auch für Cemiplimab zusätzlich zu berücksichtigen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in €	Jahres-therapiekosten in €	Kommentar
Cemiplimab	erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und	81 444,88 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	1234,05 <sup>a</sup>	82 678,93 <sup>a</sup>	Die Arzneimittelkosten sind bei ungerundeter Anzahl an Gaben pro Jahr plausibel. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen. <sup>b</sup>
Best supportive Care <sup>c</sup>	Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	keine Angabe <sup>d</sup>				Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angabe des pU  
 b. Bei einem Vergleich von Cemiplimab gegenüber Best supportive Care allein sind die Kosten von Best supportive Care auch für Cemiplimab zusätzlich zu berücksichtigen.  
 c. Als Best supportive Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.  
 d. da Best supportive Care erst nach Dossiereinreichung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt wurde  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU diskutiert Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen. Er liefert jedoch keine quantitativen Angaben für den deutschen Versorgungskontext. Eine ambulante Anwendung von Cemiplimab sei möglich.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation LIBTAYO 350 mg [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]) [online]. 2022. URL: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
3. Sonawane K, Castellano T, Washington C et al. Factors associated with receipt of second-line recurrent or metastatic cervical cancer treatment in the United States: A retrospective administrative claims analysis. *Gynecol Oncol Rep* 2022; 44(Suppl 1): 101101. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2022.101101>.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom [online]. 2022. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>.
5. McLachlan J, Boussios S, Okines A et al. The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29(3): 153-160. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2016.10.002>.
6. Musa FB, Brouwer E, Ting J et al. Trends in treatment patterns and costs of care among patients with advanced stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2022; 164(3): 645-650. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vgyno.2021.12.028>.
7. Alholm Z, He D, Ting J et al. Real-world treatment drop-off among recurrent or metastatic cervical cancer patients: A US community oncology-based analysis. *Gynecol Oncol* 2022; 166(3): 567-575. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vgyno.2022.07.026>.
8. Tewari KS, Sill MW, Long HJ et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370(8): 734-743. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1309748>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021 [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf).



10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>.
11. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 20.06.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile).
12. Wittekind C. TNM; Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2017.
13. Guskova E, Ivanovich Kit O, Nerodo GA et al. Prognostic factors of cervical cancer recurrence. J Clin Oncol 2016; 34(15 Suppl): e17025. [https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.e17025](https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e17025).
14. van Nagell JR, Jr., Rayburn W, Donaldson ES et al. Therapeutic implications of patterns of recurrence in cancer of the uterine cervix. Cancer 1979; 44(6): 2354-2361. [https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(197912\)44:6<2354::aid-cnrcr2820440653>3.0.co;2-j](https://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(197912)44:6<2354::aid-cnrcr2820440653>3.0.co;2-j).
15. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 05.05.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).