

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Cemiplimab (LIBTAYO®)*

Regeneron GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.12.2025

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                   | Seite    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                                  | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                                                | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                 | <b>5</b> |
| <b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>                                                                 | <b>7</b> |
| 1.1 Administrative Informationen.....                                                                             | 8        |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....                                                                     | 9        |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....                                           | 10       |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....                                                                          | 13       |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....                                                        | 14       |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch<br>bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 35       |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....                                             | 39       |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                                                     | 41       |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                | Seite |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....                                                                                                               | 8     |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                                                          | 8     |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                          | 9     |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                                                                                                             | 10    |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....                                                                                       | 11    |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                                  | 13    |
| Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens.....                                                                                    | 15    |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                   | 32    |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....                                                                                                  | 38    |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 38    |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                                     | 39    |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....                                | 40    |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung     | Bedeutung                                                                                                                                                                                                             |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ALK           | Anaplastische Lymphomkinase                                                                                                                                                                                           |
| ATC-Code      | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                                                                                                                                                                              |
| AWMF          | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.                                                                                                                                     |
| cSCC          | Kutanes Plattenepithelkarzinom                                                                                                                                                                                        |
| CSR           | Clinical Study Report                                                                                                                                                                                                 |
| DFS           | Krankheitsfreies Überleben                                                                                                                                                                                            |
| EGFR          | Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)                                                                                                                                               |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire                                                                                                                          |
| EQ-5D-3L VAS  | European Quality of Life Visual Analogue Skala                                                                                                                                                                        |
| FAS           | Full-Analysis-Set                                                                                                                                                                                                     |
| GKV           | Gesetzliche Krankenversicherung                                                                                                                                                                                       |
| HHI           | Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (hedgehog pathway inhibitor)                                                                                                                                                             |
| HN            | Kopf-Hals (Head and Neck)                                                                                                                                                                                             |
| HR            | Hazard Ratio                                                                                                                                                                                                          |
| ICD-10        | 10. Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Version der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| ITM           | In-Transit Metastasen                                                                                                                                                                                                 |
| KI            | Konfidenzintervall                                                                                                                                                                                                    |
| laBCC         | Lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom (locally advanced basal cell carcinoma)                                                                                                                                     |
| laSCC         | Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)                                                                                                           |
| mBCC          | Metastasiertes Basalzellkarzinom (metastatic basal cell carcinoma)                                                                                                                                                    |
| mcSCC         | Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)                                                                                                                          |
| NC            | Not Calculable (Nicht berechenbar)                                                                                                                                                                                    |
| NE            | Not Estimated (Nicht berechnet)                                                                                                                                                                                       |
| NMSC          | Nicht-melanotisches Hautkarzinom (Non-melanoma skin cancer)                                                                                                                                                           |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| NR               | Not Reported (Nicht berichtet)                                  |
| NSCLC            | Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom) |
| NYR              | Not Yet Reached (Noch nicht erreicht)                           |
| PD-1             | Programmed Death 1 (Programmierter Zelltod-1)                   |
| PD-L1            | Programmed Death Ligand 1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1)     |
| PT               | Preferred Term nach MedDRA                                      |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                             |
| ROS1             | C-Ros Oncogene 1                                                |
| RR               | Relatives Risiko                                                |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                  |
| SUE              | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                          |
| UE               | Unerwünschte Ereignisse                                         |
| zVT              | Zweckmäßige Vergleichstherapie                                  |

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

|                                                |                                                      |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Regeneron GmbH                                       |
| <b>Anschrift:</b>                              | Pettenkoferstraße 18<br>80336 München<br>Deutschland |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

|                                                |                                                       |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b> | Regeneron Ireland Designated Activity Company         |
| <b>Anschrift:</b>                              | One Warrington Place<br>Dublin 2, D02 HH27<br>Ireland |

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>                      | Cemiplimab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Handelsname:</b>                    | LIBTAYO®                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ATC-Code:</b>                       | L01FF06                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b> | 43917                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>       | 14350100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>ICD-10-GM-Code</b>                  | C44.9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Alpha-ID</b>                        | I24840 C44.9   Plattenepithelkarzinom der Haut<br> I24841 C44.9   Spinaliom der Haut<br>[Plattenepithelkarzinom]<br> I24845 C44.9   Bösartige Neubildung der Haut<br> I24849 C44.9   Hautkarzinom<br> I24842 C44.9   Hautkrebs<br> I118195 C44.9   Nichtmelanomartige bösartige<br>Neubildung der Haut a.n.k.<br> I18529 C44.9   Bowen-Karzinom |

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 für Auswahlkriterien).                                                                                                                                                                                                                                                                    | 17.11.2025                    | A                                 |
| <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                               |                                   |

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <u>Kutanes Plattenepithelkarzinom</u><br>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom ( <i>metastatic cutaneous squamous cell carcinoma</i> , mcSCC, oder <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> , lacSCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.                                                                                                                                                                                                       | 28.06.2019                               |
| <u>Basalzellkarzinom</u><br>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom ( <i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, oder <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor ( <i>hedgehog pathway inhibitor</i> , HHI) aufgetreten ist oder die eine Unverträglichkeit gegen einen HHI haben.                                                                                                                                                  | 21.06.2021                               |
| <u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Monotherapie)</u><br>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom ( <i>non-small cell lung cancer</i> , NSCLC), das Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) (in $\geq 50$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC.</li> </ul> | 21.06.2021                               |
| <u>Zervixkarzinom</u><br>LIBTAYO ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 18.11.2022                               |
| <u>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Kombinationstherapie)</u><br>LIBTAYO ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1$ % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 24.03.2023                               |

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>                                                                                                                             | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li><li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC.</li></ul> |                                          |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.                                                                                                                                                           |                                          |

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                  | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Beobachtendes Abwarten                                       |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |                                                                                                                                  |                                                              |

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

Regeneron beantragte eine G-BA-Beratung gemäß AM-NutzenV zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ (Vorgangsnummer 2025-B-094). Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 13.06.2025 statt. Zusammenfassend empfiehlt der G-BA für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten<sup>1</sup> mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung beobachtendes Abwarten als geeignete zVT.

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dokuments die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Vermeidung von Rezidiven ist in der vorliegenden adjuvanten Situation ein relevantes Therapieziel. Bei Auftreten eines Rezidives ist der kurative Therapieansatz – Operation gefolgt von Bestrahlung – gescheitert. Das Rezidiv geht mit einer schlechten Prognose einher und ist potenziell lebensbedrohlich. So betrug in einer Studie mit Patienten mit primären oder rezidivierenden Kopf-Hals-cSCC (Head and Neck, HN-cSCC) und lokoregionärem Rezidiv oder Fernrezidiv nach Operation und postoperativer Bestrahlung die mediane Überlebenszeit lediglich 12,9 Monate (immunkompetente Patienten) bzw. 8,0 Monate (immunsupprimierte Patienten). Für Patienten nach erfolgter Operation und Bestrahlung gab es vor Zulassung von Cemiplimab keine adjuvante Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 1-7 beschreibt die patientenrelevanten Ergebnisse für den vergleichenden Part 1 der C-POST-Studie zur Quantifizierung des Zusatznutzens einer Cemiplimab-Behandlung im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ergebnisse von Part 2 der Studie können dem Clinical Study Report (CSR) entnommen werden.

Die zulassungsrelevante randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie C-POST untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Grundlage für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier stellen die zwei präspezifizierten Datenschnitte zum 04. Oktober 2024 und 07. April 2025 dar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis                                                                                                                                                                           | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>FAS-Population<sup>b</sup><br/>Mortalität</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>Gesamtüberleben</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                     | <i>Anteil an verstorbenen Patienten, n (%):</i> 12 (5,7 %) vs. 13 (6,3 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br><b>HR:</b> 0,863 [0,391; 1,904]; 0,7146<br><b>RR:</b> 0,82 [0,38; 1,76]; 0,6146                                                                                                                                                             | Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Mortalität im Vergleich zur zVT                                                                           | -                           |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <i>Anteil an verstorbenen Patienten, n (%):</i> 15 (7,2 %) vs. 18 (8,7 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br><b>HR:</b> 0,782 [0,392; 1,557]; 0,4816<br><b>RR:</b> 0,68 [0,36; 1,29]; 0,2407                                                                                                                                                             | Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Mortalität im Vergleich zur zVT                                                                           | -                           |
| <b>FAS-Population<sup>a</sup><br/>Morbidität</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>Rezidive</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>Krankheitsfreies Überleben (DFS)</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                    |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                     | <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. 49,4 [48,5; NE]<br><b>HR:</b> 0,319 [0,199; 0,511]; < 0,0001<br><i>Anzahl der Ereignisse (Rezidiv oder Tod), n (%):</i> 24 (11,5 %) vs. 65 (31,6 %)<br><b>RR:</b> 0,35 [0,23; 0,54]; < 0,0001<br><br>Anzahl der Todesfälle, n (%): 6 (2,9 %) vs. 4 (1,9 %)<br>Anzahl der Patienten mit Fernrezidiven, n (%): 10 (4,8 %) vs. 26 (12,6 %) | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 68,1 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Der Median bis zu einem Ereignis im Placebo-Arm beträgt | Erheblicher Zusatznutzen    |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                  | <p>Fern nodal, n: 3 vs. 7<br/>Lunge, n: 3 vs. 13<br/>Epidermotrope Metastasen, n: 2 vs. 4<br/>Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4<br/>Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5<br/>Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 8 (3,8 %) vs. 35 (17,0 %)<br/>Regional nodal, n: 2 vs. 11<br/>Regional nicht-nodal, nicht-kutan, n: 2 vs. 11<br/>ITM, n: 4 vs. 13<br/>Lokal kutan, n: 0 vs. 2</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 49,4 Monate. Im Cemiplimab-Arm wurde der Median noch nicht erreicht. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses ist im Cemiplimab-Arm signifikant verlängert.                                                                                                             |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <p><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [48,5; NE]<br/><b>HR:</b> 0,354 [0,229; 0,548]; &lt; 0,0001<br/><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 29 (13,9 %) vs. 68 (33,0 %)<br/><b>RR:</b> 0,42 [0,28; 0,62]; &lt; 0,0001</p> <p>Anzahl der Todesfälle, n (%): 7 (3,3 %) vs. 4 (1,9 %)<br/>Anzahl der Patienten mit Fernrezidiven, n (%): 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %)<br/>Fern nodal, n: 4 vs. 7<br/>Lunge, n: 4 vs. 14<br/>Epidermotrope Metastasen, n: 2 vs. 5<br/>Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4<br/>Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5<br/>Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 10 (4,8 %) vs. 36 (17,5 %)<br/>Regional nodal, n: 3 vs. 11<br/>Regional nicht-nodal, nicht-dermatologisch, n: 2 vs. 11<br/>ITM, n: 5 vs. 14</p> | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 64,6 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Der Median wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses ist im Cemiplimab-Arm signifikant verlängert. | Erheblicher Zusatznutzen    |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                        | Ergebnis                                                                                                                                                                                           | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                  | Lokal dermatologisch, n: 1 vs. 3                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>Freiheit von lokoregionären Rezidiven</b>     |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                    |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                     | <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br><b>HR:</b> 0,195 [0,094; 0,402]; < 0,0001<br><i>Anzahl der Ereignisse <sup>e</sup>, n (%):</i> 9 (4,3 %) vs. 40 (19,4 %)<br><b>RR:</b> 0,21 [0,11; 0,43]; < 0,0001  | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 80,5 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes rezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm.     | Erheblicher Zusatznutzen    |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br><b>HR:</b> 0,222 [0,114; 0,433]; < 0,0001<br><i>Anzahl der Ereignisse <sup>e</sup>, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 42 (20,4 %)<br><b>RR:</b> 0,25 [0,13; 0,47]; < 0,0001 | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 77,8 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes rezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm.     | Erheblicher Zusatznutzen    |
| <b>Freiheit von Fernrezidiven</b>                |                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                    |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                     | <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br><b>HR:</b> 0,346 [0,167; 0,720]; 0,0029<br><i>Anzahl der Ereignisse <sup>f</sup>, n (%):</i> 10 (4,8 %) vs. 26 (12,6 %)<br><b>RR:</b> 0,37 [0,19; 0,76]; 0,0064     | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 65,4 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes Fernrezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm. | Erheblicher Zusatznutzen    |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert                                                                                                                                | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                          | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <p><i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br/> <b>HR:</b> 0,374 [0,190; 0,738]; 0,0031<br/> <i>Anzahl der Ereignisse<sup>f</sup>, n (%):</i> 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %)<br/> <b>RR:</b> 0,42 [0,22; 0,81]; 0,0096</p> | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 62,6 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes Fernrezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm.                                | Erheblicher Zusatznutzen    |
| <b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie</b>         |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                   |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                     | <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 52 (25,2 %)<br/> <i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE]<br/> <b>HR:</b> 0,181 [0,094; 0,348]; &lt; 0,0001</p>                                                | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 81,9 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm. | Erheblicher Zusatznutzen    |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 15 (7,2 %) vs. 57 (27,7 %)<br/> <i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]<br/> <b>HR:</b> 0,205 [0,116; 0,361]; &lt; 0,0001</p>                                                  | Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 79,5 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes                                                            | Erheblicher Zusatznutzen    |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt            | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert                                                                       | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                             |                                                                                                                                                                                     | Folgetherapie oder Tod<br>freies Intervall im<br>Cemiplimab-Arm.                                                                                                                                                                                                       |                             |
| <b>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</b>           |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                                | <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 19 (9,1 %) vs. 61 (29,6 %)<br><i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : NR [NE; NE] vs. NR (49,4; NE)<br><b>HR</b> : 0,285 [0,169; 0,480]; < 0,0001  | Die Patienten im<br>Cemiplimab-Arm<br>wiesen ein um 71,5 %<br>signifikant geringeres<br>Risiko auf eine<br>Folgetherapie zu<br>benötigen gegenüber<br>dem zVT-Arm.<br><br>Signifikant verlängertes<br>Folgetherapie oder Tod<br>freies Intervall im<br>Cemiplimab-Arm. | Erheblicher Zusatznutzen    |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                | <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 24 (11,5 %) vs. 66 (32,0 %)<br><i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE]<br><b>HR</b> : 0,303 [0,190; 0,485]; < 0,0001 | Die Patienten im<br>Cemiplimab-Arm<br>wiesen ein um 69,7 %<br>signifikant geringeres<br>Risiko auf eine<br>Folgetherapie zu<br>benötigen gegenüber<br>dem zVT-Arm.<br><br>Signifikant verlängertes<br>Folgetherapie oder Tod<br>freies Intervall im<br>Cemiplimab-Arm. | Erheblicher Zusatznutzen    |
| <b>Sekundärtumoren</b>                                      |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |
| <b>Sekundärtumoren: Rate der jährlichen Sekundärtumoren</b> |                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                                | <i>Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren</i> : 0,633 [0,361; 1,110] vs.                                                                                                        | Signifikant, um 50 %                                                                                                                                                                                                                                                   | Geringer Zusatznutzen       |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt                                                                | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                 | 1,202 (0,592; 2,442)<br><b>Rate Ratio:</b> 1,900 [1,002; 3,600]; 0,0491                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | verringerte jährliche<br>Rate von<br>Sekundärtumoren im<br>Cemiplimab-Arm.                                                                                                                                                                                                                                                                                |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                                    | <i>Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren:</i> 0,594 (0,354; 0,997) vs. 0,987 [0,522; 1,867]<br><b>Rate Ratio:</b> 1,661 [0,950; 2,904]; 0,0748                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Geringere jährliche Rate<br>mit gleichgerichtetem<br>Effekt gegenüber<br>1. Datenschnitt von<br>Sekundärtumoren im<br>Cemiplimab-Arm.                                                                                                                                                                                                                     | -                           |
| <b>Symptome der Erkrankung</b>                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| <b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen <sup>g</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                                                                                    | <b>Erschöpfung</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 126 (60,3 %) vs. 102 (49,5 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> 5,62 [5,55; 8,34] vs. 8,31 [5,65; 8,41]<br><b>HR:</b> 1,10 [0,84; 1,43]; 0,478<br><b>Übelkeit und Erbrechen</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 53 (25,4 %) vs. 48 (23,3 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [40,31; NE] vs. 45,83 [30,75; NE]<br><b>HR:</b> 0,85 [0,57; 1,26]; 0,422<br><b>Schmerzen</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 108 (51,7 %) vs. 92 (44,7 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> 10,64 [8,34; 14,09] vs. 12,12 [8,38; 23,49]<br><b>HR:</b> 1,19 [0,90; 1,58]; 0,221<br><b>Dyspnoe</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 78 (37,3 %) vs. 61 (29,6 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate):</i> 23,52 [17,77; 30,98] vs. 28,55 [17,97; NE] | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung der<br>Krankheitssymptome im<br>Vergleich zur zVT.<br><br>Es ist anzumerken, dass<br>im vorliegenden<br>adjuvanten Setting die<br>Symptomskalen des<br>EORTC QLQ-C30 in<br>der C-POST Studie in<br>der Zeit von Baseline bis<br>zum Auftreten eines<br>Rezidivs erhoben wurde. | -                           |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Ergebnis                                                                                                                      | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                  | <b>HR: 1,07 [0,76; 1,51]; 0,687</b><br><br><b>Schlaflosigkeit</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 87 (41,6 %) vs. 68 (33,0 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 14,23 [8,44; 31,38] vs. 23,26 [14,59; NE]</i><br><b>HR: 1,15 [0,83; 1,59]; 0,387</b><br><br><b>Appetitverlust</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 62 (29,7 %) vs. 46 (22,3 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 37,06 [22,51; NE] vs. NR [45,83; NE]</i><br><b>HR: 1,15 [0,79; 1,69]; 0,463</b><br><br><b>Verstopfung</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 64 (30,6 %) vs. 60 (29,1 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 43,96 [23,46; NE] vs. 30,65 [21,82; NE]</i><br><b>HR: 0,87 [0,61; 1,25]; 0,460</b><br><br><b>Diarrhö</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 54 (25,8 %) vs. 48 (23,3 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): NR [27,07; NE] vs. NR [28,81; NE]</i><br><b>HR: 0,92 [0,62; 1,36]; 0,678</b><br><br><b>Finanzielle Schwierigkeiten</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 48 (23,0 %) vs. 33 (16,0 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): NR [34,37; NE] vs. NR [NE; NE]</i><br><b>HR: 1,26 [0,81; 1,97]; 0,314</b> |                                                                                                                               |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <b>Erschöpfung</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 136 (65,1 %) vs. 111 (53,9 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 5,65 [5,55; 8,31] vs. 8,31 [5,72; 8,61]</i><br><b>HR: 1,12 [0,87; 1,45]; 0,351</b><br><br><b>Übelkeit und Erbrechen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung der<br>Krankheitssymptome im<br>Vergleich zur zVT. | -                           |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                        | Ergebnis                                                                                                                                                                                     | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                  | <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 61 (29,2 %) vs. 53 (25,7 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: NYR [40,31; NC] vs. 48,82 [30,75; NC]</p> <p><b>HR</b>: 0,91 [0,63; 1,32]; 0,625</p>                                    | Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde. |                             |
|                                                  | <p><b>Schmerzen</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 121 (57,9 %) vs. 97 (47,1 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 10,64 [8,34; 13,67] vs. 13,93 [9,72; 29,57]</p> <p><b>HR</b>: 1,24 [0,94; 1,62]; 0,121</p>     |                                                                                                                                                                                              |                             |
|                                                  | <p><b>Dyspnoe</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 86 (41,1 %) vs. 66 (32,0 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 25,86 [21,22; 33,91] vs. 33,61 [18,20; NC]</p> <p><b>HR</b>: 1,08 [0,78; 1,50]; 0,644</p>         |                                                                                                                                                                                              |                             |
|                                                  | <p><b>Schlaflosigkeit</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 91 (43,5 %) vs. 79 (38,3 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 14,98 [10,64; NC] vs. 21,72 [14,55; 38,70]</p> <p><b>HR</b>: 1,06 [0,78; 1,44]; 0,699</p> |                                                                                                                                                                                              |                             |
|                                                  | <p><b>Appetitverlust</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 70 (33,5 %) vs. 47 (22,8 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: NYR [24,08; NC] vs. NYR [45,83; NC]</p> <p><b>HR</b>: 1,28 [0,88; 1,86]; 0,193</p>         |                                                                                                                                                                                              |                             |
|                                                  | <p><b>Verstopfung</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 71 (34,0 %) vs. 68 (33,0 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 43,96 [25,13; NC] vs. 30,69 [22,34; 58,68]</p> <p><b>HR</b>: 0,86 [0,62; 1,21]; 0,397</p>     |                                                                                                                                                                                              |                             |
|                                                  | <p><b>Diarrhö</b></p> <p><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 60 (28,7 %) vs. 52 (25,2 %)</p> <p><i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 62,26 [41,46; NC] vs. NYR [29,73; NC]</p>                                                         |                                                                                                                                                                                              |                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt                                                 | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                    | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                  | <b>HR: 0,95 [0,65; 1,38]; 0,793</b><br><br><b>Finanzielle Schwierigkeiten</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 54 (25,8 %) vs. 35 (17,0 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 57,99 [57,99; NC] vs. NYR [NC; NC]</i><br><b>HR: 1,35 [0,88; 2,08]; 0,165</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |
| <b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS <sup>g, h</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                                                                     | <b>EQ-5D-3L VAS (15 Punkte)</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 71 (34,0 %) vs. 57 (27,7 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 28,85 [17,87; NE] vs. NR [22,21; NE]</i><br><b>HR: 1,19 [0,84; 1,69]; 0,326</b>                                             | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung in der<br>EQ-5D-3L VAS im<br>Vergleich zur zVT.<br><br>Es ist anzumerken, dass<br>im vorliegenden<br>adjuvanten Setting die<br>EQ-5D-3L VAS in der<br>C-POST Studie in der<br>Zeit von Baseline bis<br>zum Auftreten eines<br>Rezidivs erhoben wurde. | -                           |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                     | <b>EQ-5D-3L VAS (15 Punkte)</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 84 (40,2 %) vs. 62 (30,1 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 28,85 [17,87; 37,06] vs. 38,90 [22,21; NC]</i><br><b>HR: 1,30 [0,93; 1,81]; 0,116</b>                                       | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung in der<br>EQ-5D-3L VAS im<br>Vergleich zur zVT.<br><br>Es ist anzumerken, dass<br>im vorliegenden<br>adjuvanten Setting die<br>EQ-5D-3L VAS in der<br>C-POST Studie in der                                                                            |                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt                                                                  | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                    | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 | Zeit von Baseline bis<br>zum Auftreten eines<br>Rezidivs erhoben wurde.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             |
| <b>FAS-Population <sup>a</sup></b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| <b>Selbstberichteter Gesundheitszustand</b>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| <b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen <sup>g</sup></b> |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
| 1. Datenschnitt <sup>c</sup>                                                                                      | <b>Globaler Gesundheitsstatus</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 97 (46,4 %) vs. 80 (38,8 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 13,83 [8,48; 25,30] vs. 18,60 [8,41; 45,83]<br><b>HR</b> : 1,09 [0,81; 1,47]; 0,575 | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung in der<br>Lebensqualität im<br>Vergleich zur zVT.<br><br>Es ist anzumerken, dass<br>im vorliegenden<br>adjuvanten Setting die<br>Funktionsskalen der<br>EORTC QLQ-C30 in<br>der C-POST Studie in<br>der Zeit von Baseline bis<br>zum Auftreten eines<br>Rezidivs erhoben wurde. | -                           |
|                                                                                                                   | <b>Körperliche Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 79 (37,8 %) vs. 69 (33,5 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 21,68 [16,39; 39,82] vs. 18,46 [13,44; NE]<br><b>HR</b> : 0,94 [0,68; 1,31]; 0,729        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
|                                                                                                                   | <b>Rollenfunktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 105 (50,2 %) vs. 83 (40,3 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 10,84 [8,38; 14,23] vs. 11,33 [8,41; 25,69]<br><b>HR</b> : 1,10 [0,82; 1,47]; 0,542            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
|                                                                                                                   | <b>Emotionale Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 77 (36,8 %) vs. 71 (34,5 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 25,63 [14,23; NE] vs. 22,21 [11,43; NE]<br><b>HR</b> : 0,95 [0,69; 1,32]; 0,766            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |
|                                                                                                                   | <b>Kognitive Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 95 (45,5 %) vs. 84 (40,8 %)<br><i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 13,90 [10,32; 22,47] vs. 13,50 [9,33; 21,68]                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                  | <b>HR: 0,91 [0,67; 1,22]; 0,539</b><br><br><b>Soziale Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 93 (44,5 %) vs. 79 (38,3 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 14,32 [10,48; 25,13] vs. 13,73 [8,41; 25,86]</i><br><b>HR: 0,98 [0,72; 1,33]; 0,898</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                     | <b>Globaler Gesundheitsstatus</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 87 (42,2 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 14,59 [10,64; 29,31] vs. 22,21 [8,61; 45,83]</i><br><b>HR: 1,11 [0,83; 1,48]; 0,469</b><br><br><b>Körperliche Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 89 (42,6 %) vs. 72 (35,0 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 21,68 [17,58; 39,82] vs. 34,83 [14,85; NC]</i><br><b>HR: 1,03 [0,76; 1,42]; 0,834</b><br><br><b>Rollenfunktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 118 (56,5 %) vs. 89 (43,2 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 10,84 [8,34; 14,75] vs. 14,39 [9,69; 25,69]</i><br><b>HR: 1,17 [0,89; 1,55]; 0,264</b><br><br><b>Emotionale Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 87 (41,6 %) vs. 80 (38,8 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 25,63 [14,98; NC] vs. 22,47 [13,54; 48,82]</i><br><b>HR: 0,96 [0,70; 1,30]; 0,785</b><br><br><b>Kognitive Funktion</b><br><i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 107 (51,2 %) vs. 94 (45,6 %)</i><br><i>Median [95%-KI] (Monate): 13,90 [10,78; 18,40] vs. 13,93 [10,18; 22,21]</i><br><b>HR: 0,94 [0,71; 1,25]; 0,699</b><br><br><b>Soziale Funktion</b> | Keine statistisch<br>signifikante<br>Verbesserung oder<br>Verschlechterung in der<br>Lebensqualität im<br>Vergleich zur zVT.<br><br>Es ist anzumerken, dass<br>im vorliegenden<br>adjuvanten Setting die<br>Funktionsskalen der<br>EORTC QLQ-C30 in<br>der C-POST Studie in<br>der Zeit von Baseline bis<br>zum Auftreten eines<br>Rezidivs erhoben wurde | -<br>-                      |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert                                                          | Ergebnis                                                                                                   | Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 84 (40,8 %)<br>Median [95%-KI] (Monate): 15,38 [10,81; 25,63] vs. 17,77 [10,68; 45,83]<br>HR: 1,04 [0,78; 1,38]; 0,802 |                                                                                                            |                             |
| Safety-Population <sup>i</sup><br>Verträglichkeit/Sicherheit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |
| Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad) <sup>j</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Ereignisse, n (%):191 (93,2 %) vs. 185 (90,7 %)<br>RR: 1,03 [0,98; 1,07]; 0,2708                                                                           | UE nach jeglichem Schweregrad traten unter Cemiplimab nicht signifikant häufiger auf im Vergleich zur zVT. |                             |
| Gesamtrate UE Schweregrad ≥ 3 <sup>k</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Ereignisse, n (%): 52 (25,4 %) vs. 33 (16,2 %)<br>RR: 1,50 [1,02; 2,22]; 0,0419                                                                            | UE nach Schweregrad ≥ 3 traten unter Cemiplimab signifikant häufiger auf im Vergleich zur zVT.             |                             |
| Gesamtrate SUE <sup>l</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Ereignisse, n (%): 38 (18,5 %) vs. 21 (10,3 %)<br>RR: 1,78 [1,08; 2,92]; 0,0239                                                                            | SUE traten unter Cemiplimab signifikant häufiger auf im Vergleich zur zVT.                                 |                             |
| Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |
| 2. Datenschnitt <sup>d</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Anzahl der Ereignisse, n (%): 20 (9,8 %) vs. 4 (2,0 %)<br>RR: 4,93 [1,70; 14,25]; 0,0033                                                                              | Therapieabbrüche traten unter Cemiplimab signifikant häufiger auf im Vergleich zur zVT.                    |                             |
| a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.<br>b: Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.<br>c: Datenschnitt: 04. Oktober 2024<br>d: Datenschnitt: 07. April 2025<br>e: Es werden Patienten erfasst, die lokoregionäre Rezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen.<br>f: Es werden Patienten erfasst, die Fernrezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen.<br>g: Die Analyse wurde exklusive Tod als Ereignis durchgeführt. |                                                                                                                                                                       |                                                                                                            |                             |

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| C-POST Population<br>Nutzendimension<br>Endpunkt | Cemiplimab (N = 209) vs.<br>Beobachtendes Abwarten <sup>a</sup> (N = 206)<br>Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert | Ergebnis | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                                                                                              |          | <p>h: Die Ergebnisse zu einer Verschlechterung von 7 Punkten sind analog zur Hauptanalyse und werden in Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt.</p> <p>i: In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.</p> <p>j: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)“ siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, PT: Ausschlag, SOC: Untersuchungen, PT: Alanin-Aminotransferase Erhöhung, PT: Aspartat-Aminotransferase Erhöhung, SOC: Endokrine Erkrankungen, PT: Hypothyreose, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, SOC: Leber- und Gallenerkrankungen, SOC: Erkrankungen des Nervensystems, PT: Dysgeusie</p> <p>k: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE Schweregrad <math>\geq 3</math>“ siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC: Gefäßerkrankungen, SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</p> <p>l: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate SUE“ siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>Der Median [95%-KI] (Monate) wird ab Randomisierung gemessen.</p> <p>Die statistischen Methoden werden im Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1 in den zugehörigen Tabellen je Endpunkt aufgeführt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> |

### ***Mortalität***

In der C-POST-Studie wurde die Mortalität anhand der FAS-Population erhoben. Die mediane Beobachtungsdauer von der Randomisierung bis zum 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 beträgt 30 Monate. Das mediane Überleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht. Der Anteil der verstorbenen Patienten ist vergleichbar (15 [7,2 %] vs. 18 [8,7 %]).

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied von Cemiplimab im Vergleich zum zVT-Arm zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (HR [95-%-KI]: 0,782 [0,392; 1,557];  $p = 0,4816$ ), wobei sich das HR mit dem 2. Datenschnitt leicht verbesserte. Die Vergleichbarkeit des Gesamtüberlebens ist im Rahmen einer Behandlung nach potenziell kurativer Therapie des cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung zu diesem Zeitpunkt zu erwarten.

### ***Morbidität***

#### ***Rezidive***

Trotz bestehender kurativer Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC. Diese Rezidivraten sind vor dem Hintergrund der sehr hohen Inzidenz in der Indikation als relevant zu bewerten. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden. Demnach stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden potenziellen kurativen Situation dar.

Der primäre Endpunkt der C-POST-Studie ist das **Krankheitsfreie Überleben (DFS)**, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv oder Tod jeder Ursache [6]. Um eine differenzierte Bewertung der Wirksamkeit von Cemiplimab auf die Kontrolle der Krankheitsausbreitung vornehmen zu können, wurden Rezidive getrennt nach Lokalisation (lokoregionäres Rezidiv vs. Fernrezidiv) erfasst und ausgewertet.

Die **Freiheit von lokoregionären Rezidiven** ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten lokoregionären Rezidivs gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt.

Die **Freiheit von Fernrezidiven** entspricht der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens eines Fernrezidivs gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt. Die Definition der Rezidive umfasst alle relevanten Rezidivarten für das vorliegende Anwendungsgebiet und wurde von der EMA ebenfalls akzeptiert.

#### **Krankheitsfreies Überleben (DFS)**

Für den Endpunkt DFS zeigte sich ein statistisch signifikanter, erheblicher Behandlungseffekt von Cemiplimab hinsichtlich einer langfristigen Vermeidung von Todesfällen oder Rezidiven gegenüber der zVT. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses war im Cemiplimab-Arm signifikant verlängert. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zeigten einen erheblichen, statistisch signifikanten Effekt mit einem um 64,6 % verringerten Risiko von Cemiplimab

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gegenüber der zVT für das Auftreten eines DFS-Ereignis (HR [95%-KI]: 0,354 [0,229; 0,548];  $p < 0,0001$ ), was die Konsistenz und anhaltende Dauer der Ergebnisse unterstreicht. Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv oder Tod war nach einer medianen Beobachtungsdauer von 30 Monaten zum 2. Datenschnitt im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht und betrug im zVT-Arm 48,5 Monate (gemessen ab Randomisierung).

**Freiheit von lokoregionären Rezidiven und Fernrezidiven**

Dieser Behandlungseffekt wurde bestätigt bei einer individuellen Betrachtung relevanter Rezidive in der Erkrankung. Die Patienten zeigten zum 2. Datenschnitt nach einer Behandlung mit Cemiplimab sowohl eine signifikant verlängerte Freiheit von lokoregionären Rezidiven mit einem um 77,8 % verringerten Risiko (HR [95%-KI]: 0,222 [0,114; 0,433];  $p < 0,0001$ ), als auch eine signifikant verlängerte Freiheit von Fernrezidiven mit einem um 62,6 % verringerten Risiko (HR [95%-KI]: 0,374 [0,190; 0,738];  $p = 0,0031$ ) von erheblichem Ausmaß gegenüber der zVT auf.

Hinsichtlich der Aussagekraft der Daten für DFS traten im Zeitraum zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt insgesamt nur acht weitere DFS-Ereignisse auf, welche die ausreichende Aussagekraft bereits nach dem 1. Datenschnitt bestätigen – dementsprechend können die Ergebnisse des Endpunkts Rezidive als robust und stabil angesehen werden.

Durch die Behandlung mit Cemiplimab konnte nicht nur das rezidivfreie Intervall erheblich verlängert werden, sondern auch das Risiko für das Auftreten von Rezidiven erheblich und signifikant reduziert werden.

**Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Durch eine Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod kann beurteilt werden, wie lange eine Therapie das Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC hinauszögern kann, bevor eine weitere Intervention erforderlich wird. Insbesondere im vorliegenden adjuvanten Setting kann eine Folgetherapie den Übergang von einer potenziell kurativen Therapiesituation in eine palliative Situation und somit einer relevanten Verschlechterung der Prognose darstellen.

Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen zum 2. Datenschnitt ein um 69,7 % statistisch signifikant verringertes Risiko auf, eine Folgetherapie zu benötigen (HR [95%-KI]: 0,303 [0,190; 0,485];  $< 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Zum 2. Datenschnitt erhielten im Cemiplimab-Arm 3 (1,4 %) Patienten erneut Cemiplimab in Part 2 vs. 51 (24,8 %) im zVT-Arm.

**Sekundärtumoren**

Zusätzlich wurde die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren erhoben, welche Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit gibt, dass Patienten nach der Behandlung eines ersten Tumors einen zweiten, unabhängigen Tumor entwickeln. Durch die Messung der kumulativen Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren kann in erster Linie eine Reduktion der Feldkanzerisierung durch Cemiplimab erfasst werden.

In der C-POST-Studie wird die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren für jeden Patienten von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten primären Endpunktereignisses oder dem Studienende erfasst. Die jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm zeigte bezogen auf den 1. Datenschnitt einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß, welcher zum 2. Datenschnitt knapp nicht mehr erreicht wurde (Rate Ratio [95%-KI]: 1,661 [0,950; 2,904]; 0,0748). Die Effektrichtung der Ergebnisse des 2. Datenschnitt ist jedoch gleichbleibend mit der des 1. Datenschnitts und bestätigte somit die Ergebnisse des DFS und Rezidivfreiheit.

Die Ergebnisse der C-POST-Studie zeigen, dass Cemiplimab die Entstehung von Sekundärtumoren reduzierte. Diese Reduktion steht in Übereinstimmung mit einer Kohortenstudie von Cox et al., in der beobachtet werden konnte, dass unter verschiedenen programmed cell death-1(PD-1)-Inhibitoren eine Zurückdrängung von aktinischen Keratosen durch den therapeutischen Einsatz der Checkpoint-Blockaden erreicht werden konnte – unabhängig vom Ausgangstumor.

### **Patientenberichtete Krankheitssymptomatik**

Die patientenberichtete Krankheitssymptomatik wurde anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life (EQ-5D-3L VAS) erhoben. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-3L VAS in der C-POST-Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurden.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich zum 2. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Cemiplimab oder der zVT. Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte im EQ-5D-3L VAS zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung bietet Patienten die Chance, das Rezidivrisiko hochsignifikant zu minimieren und damit den kurativen Therapieansatz zu erhalten – durch eine erheblich verringerte Anzahl von Rezidiven, einer Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und einer Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie, verbunden mit einer besseren Prognose.

In der Gesamtschau ist für die Nutzendimension Morbidität für Patienten, die Cemiplimab erhalten haben, gegenüber der zVT ein **erheblicher Zusatznutzen** abzuleiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der patientenberichtete EORTC QLQ-C30-Kernfragebogen zur Lebensqualität zur Messung der physischen, psychischen und sozialen Funktionen herangezogen. Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt zeigten während der Behandlung mit adjuvantischem Cemiplimab keine statistisch signifikante

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung in der Lebensqualität im Vergleich zur zVT in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Da sich die Patienten bereits vor der Behandlung mit Cemiplimab in einer potenziell kurativen Situation befinden, sind eine gleichbleibende Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erwarten – somit unterstützen die Ergebnisse eine Anwendung von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung.

### ***Verträglichkeit/Sicherheit***

Das Sicherheitsprofil von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung wurde anhand der Safety-Population erhoben. Im vorliegenden Modul wird der zweite Datenschnitt (07. April 2025) für die Verträglichkeit dargestellt. Die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (04.10.2025) zur Verträglichkeit sind ergänzend im Modul 4 Anhang 4-G dargestellt. 205 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cemiplimab und 204 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo. Die mediane Expositionsdauer betrug 47,9 Wochen im Cemiplimab-Arm und 47,7 Wochen im zVT-Arm.

In den Gesamtraten der UE Schweregrad  $\geq 3$ , den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cemiplimab gegenüber dem zVT-Arm.

In dem vorliegenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten der C-POST-Studie mit Cemiplimab eine aktive Intervention im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Somit ist bei einer Therapie mit Cemiplimab davon auszugehen, dass UE im Vergleich zu einer nicht aktiv behandelten Kontrollgruppe in einer erhöhten Anzahl auftreten.

Die Behandlung erfolgte in einer potenziell kurativen Situation, um der Entstehung neuer Rezidive sowie einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium vorzubeugen. Obwohl die Verträglichkeit einen Nachteil von Cemiplimab gegenüber der zVT zeigt, überwiegen die bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteile mit erheblichem Ausmaß der adjuvanten Therapie mit Cemiplimab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und eines verlängerten rezidivfreien Intervalls den bekannten UE deutlich.

Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Cemiplimab für die adjuvante Behandlung von CSCC mit hohem Rezidivrisiko dem bereits bekannten und etablierten Sicherheitsprofil von Cemiplimab. Der Nutzen der Systemtherapie hinsichtlich der Rezidivvermeidung und der Vermeidung von Sekundärtumoren überwiegt die Nachteile von Cemiplimab gegenüber der zVT. Die im klinischen Alltag beobachteten UE sind durch die langjährige Erfahrung in bereits zugelassenen Indikationen bekannt und lassen sich in der Regel gut bewältigen. Die pivotale Studie ergab keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil, wie auch die EMA bestätigt.

Damit ergeben sich aus den Ergebnissen aus der Kategorie Verträglichkeit insgesamt kein Anlass zur Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zVT.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zum DFS wurde für beide Datenschnitte eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt:

Zensurierung von Ereignissen nach einer neuen Krebstherapie bei der letzten Krankheitsbeurteilung vor einer neuen Krebstherapie

- 1. Datenschnitt (04. Oktober 2024): HR [95%-KI]: 0,311 [0,192; 0,503];  $p < 0,0001$
- 2. Datenschnitt (07. April 2025): HR [95%-KI]: 0,348 [0,223; 0,543];  $p < 0,0001$

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent und bestätigen jeweils das Ergebnis der Hauptanalyse – die Ergebnisse sind somit als robust einzuschätzen.

### ***Potenzielle Effektmodifikatoren***

Es konnten keine potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden, die systematisch auf einen positiven oder negativen Behandlungseffekt bei bestimmten Patientengruppen hinweisen oder eine Auswirkung auf den Zusatznutzen haben.

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

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

| Anwendungsgebiet                                                                                                                            |                                                                                                                                  | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                                                      | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                               |
| A                                                                                                                                           | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Ja                                                            |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>b: Angabe „ja“ oder „nein“.<br>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                  |                                                               |

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

In der Behandlung von Patienten mit cSCC mit hohem Rezidivrisiko besteht eine erhebliche Versorgungslücke, da keine adjuvante Therapie zur Verfügung steht. Für diese Patientengruppe bedeutet dies, dass sie trotz einer Operation und Bestrahlung einem hohen Risiko für das Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC ausgesetzt sind. Durch das Auftreten von Rezidiven kann der kurative Therapieansatz als gescheitert angesehen werden und die Patienten befinden sich erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium.

Mit Cemiplimab steht Patienten im Anwendungsgebiet die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die eine zielgenaue Therapie zur Vorbeugung von Rezidiven nach vorangegangener, potenziell kurativer, lokoregionärer Behandlung in einem Hochrisikokollektiv ermöglicht.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung wird anhand der bewertungsrelevanten C-POST-Zulassungsstudie gegenüber der zVT „beobachtendem Abwarten“ bewertet. Die zugrunde liegende Evidenz basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (Evidenzstufe 1b) mit geringem Verzerrungspotenzial.

Grundlage für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier stellen die zwei Datenschnitte zum 04. Oktober 2024 und 07. April 2025 dar. Die mediane Nachbeobachtung für den 1. Datenschnitt betrug 24 Monate und für den 2. Datenschnitt 30 Monate. Die Ergebnisse beider Datenschnitte sind konsistent und bestätigen somit eine Langfristigkeit der Effekte. Primärer Wirksamkeitsendpunkt der C-POST-Studie ist das DFS.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zu DFS zeigen, dass das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, unter Cemiplimab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um 64,6 % reduziert wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv oder Tod war nach einer medianen Beobachtungsdauer von 30 Monaten zum 2. Datenschnitt im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht und betrug im zVT-Arm 48,5 Monate.

Dieser Vorteil zugunsten von Cemiplimab spiegelte sich in beiden im DFS umfassten Ausprägungen des Rezidivs wider: Das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv konnte um 77,8 % reduziert werden und das Risiko für ein Fernrezidiv um 62,6 %. Die Ergebnisse sind konsistent und bestätigten einen klinisch relevanten Effekt von Cemiplimab gegenüber der zVT.

Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen zum 2. Datenschnitt ein um 69,7 % statistisch signifikant verringertes Risiko auf, eine Folgetherapie zu benötigen. Darüber hinaus konnte die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

adjustierte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm zum 2. Datenschnitt gegenüber der zVT reduziert werden.

Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die adjuvante Behandlung mit Cemiplimab über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 48 Wochen effektiv und langfristig der Entstehung von Rezidiven bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC nach potenziell kurativer Therapie – bestehend aus Operation und Bestrahlung – vorbeugt.

Die Verträglichkeit zeigt einen Nachteil von Cemiplimab gegenüber der zVT, jedoch überwiegen die bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteile mit erheblichem Ausmaß der adjuvanten Therapie mit Cemiplimab hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven und eines verlängerten rezidivfreien Intervalls gegenüber dem bereits bekannten und etablierten Sicherheitsprofil von Cemiplimab deutlich. Die im klinischen Alltag beobachteten UE sind durch die langjährige Erfahrung in bereits zugelassenen Indikationen bekannt und lassen sich in der Regel gut bewältigen. Auch die EMA bestätigt, dass die pivotale Studie keine neuen Sicherheitssignale gegenüber dem bekannten Sicherheitsprofil ergab. In dem vorliegenden adjuvanten Anwendungsgebiet erhalten die Patienten der C-POST-Studie mit Cemiplimab eine aktive Intervention im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Somit ist bei einer Therapie mit Cemiplimab davon auszugehen, dass UE im Vergleich zu einer nicht aktiv behandelten Kontrollgruppe in einer erhöhten Anzahl auftreten.

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die patientenberichtete Krankheitssymptomatik und Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L VAS zwischen den beiden Behandlungsarmen gleich war. Demnach ist davon auszugehen, dass sich die höheren UE-Raten weder auf die patientenberichtete Krankheitssymptomatik noch auf die Lebensqualität auswirken.

Damit ist Cemiplimab die erste Therapie, welche über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 48 Wochen effektiv und langfristig das Wiederauftreten der Erkrankung bei Patienten mit cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach einer potenziell kurativen Therapie, bestehend aus Operation und Bestrahlung, signifikant verringert. Auch die EMA bewertet die Ergebnisse der pivotalen Studie als klinisch relevant für Patienten im Anwendungsgebiet.

Cemiplimab schließt die Versorgungslücke in der betroffenen Patientengruppe, indem es dazu beiträgt, die durch lokale Therapien erzielte kurative Situation zu bewahren und ein Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern.

Zusammenfassend ist in der Gesamtschau der Ergebnisse ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen** von Cemiplimab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung abzuleiten.

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

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

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

cSCC stellen maligne Neoplasien der Keratinozyten der Haut dar – sie entstehen aus der Epidermis und können sich invasiv und infiltrierend über die Dermis in tiefere Bereiche ausdehnen. Gemäß 10. Edition of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) ist das cSCC unter C44 „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ klassifiziert. Zur Abgrenzung vom malignen Melanom (schwarzer Hautkrebs) wird das cSCC in der Literatur unter dem Begriff „nicht-melanotisches Hautkarzinom“ (non-melanoma skin cancer, NMSC) geführt. Das cSCC gilt nach dem Basalzellkarzinom als der zweithäufigste Hauttumor (25 % aller NMSC), weist allerdings eine deutlich höhere Metastasierungsrate (5-20 %) auf. Wenn Fernmetastasen vorhanden sind, verschlechtert sich die Prognose und die mediane Überlebenszeit reduziert sich auf < 2 Jahre.

Es wird angenommen, dass ein cSCC über einen mehrstufigen Prozess entsteht, wobei Keratinozyten im Laufe der Zeit neue phänotypische Eigenschaften annehmen können, was zu einem zunehmend aggressiveren Verhalten des Tumors führen kann. Die Entwicklung von cSCC in situ (intraepitheliale Neoplasie) beginnt histologisch mit der Aufhebung der normal geschichteten Architektur der Epidermis und der Entwicklung zellulärer Atypien. Obwohl ein cSCC auch *de novo* entstehen kann, bildet es sich häufig aus Präkanzerosen, wie aktinischer Keratose oder Morbus Bowen (intraepidermales Karzinom), die ebenfalls durch das Vorhandensein von atypischen Keratinozyten gekennzeichnet sind. Unbehandelt kann das superfizielle cSCC in die Tiefe der Haut sowie über die oberflächlich sichtbaren Tumorgrenzen hinauswachsen und Tumorausläufer in tieferen Gewebeschichten wie Knochen oder Knorpel bilden. Zudem können durch eine späte Diagnose auch regionale Lymphgefäße betroffen sein. Durch das Fortschreiten des cSCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und/oder Entstellungen aufgrund des Tumorwachstums, sowie von histologischen Proben oder wiederholten Resektionen kommen – dabei ist anzumerken, dass schätzungsweise 80-90 % aller cSCC im Kopf und Halsbereich auftreten.

Die Operation ist das Mittel der ersten Wahl innerhalb des klinischen Managements von cSCC-Patienten mit einer Heilungsrate von etwa 95 %. Das primäre Ziel ist die vollständige „in sano“ Resektion (R0) des Tumors. Bei Patienten mit R1 oder R2 resezierten Tumoren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(R1 = Tumorgewebe mikroskopisch am Resektatrand erkennbar; R2 = Tumorgewebe makroskopisch am Resektatrand erkennbar bzw. im Patienten verblieben) mit fehlender Möglichkeit der Nachresektion, sollte eine Strahlentherapie durchgeführt werden. Weitere Gründe für eine Strahlentherapie sind ein ausgedehnter ( $> 1$  befallenen Lymphknoten, Lymphknotenmetastase  $> 3$  cm, Kapseldurchbruch) oder intraparotidealer Lymphknotenbefall. Eine Radiotherapie sollte bei Vorliegen einer ausgedehnten perineuralen Invasion (PNI) durchgeführt und kann bei knappem Resektionsrand erwogen werden.

Es gibt derzeit keinen medikamentösen Standard in der adjuvanten Therapie des cSCC nach einem kurativen Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung) – Standard ist abwartendes Verhalten. Das betrifft auch Patienten mit hohem Rezidivrisiko gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet.

Das Anwendungsgebiet von Cemiplimab im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier stellt ab auf eine Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko *nach* Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für die Auswahlkriterien) – und somit auf Patienten in einer potenziell kurativen Therapiesituation nach lokoregionärer Behandlung.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Eine cSCC-Erkrankung kann durch umfangreiche Gewebeerstörungen in Muskeln, Knochen und Knorpelgeweben gekennzeichnet sein und führt bei den meisten Patienten zu starken äußerlichen Entstellungen in den betroffenen Körperregionen und damit assoziierten deutlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der Erkrankten. Neben physischen und psychischen Einschränkungen klagen Patienten häufig über Benachteiligungen im sozialen Umfeld.

Insbesondere bei cSCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko kann es zu einem Rückfall mit lokoregionären Rezidiven kommen.

Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein relevantes Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar. Zum einen kann ein Wiederauftreten der Krebserkrankung lebensbedrohlich sein, zum anderen zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. In einer Studie mit Patienten mit primären oder rezidivierenden HN-cSCC, die einer Operation und Bestrahlung gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet - unterzogen wurden und dennoch ein lokoregionäres oder entferntes Rezidiv entwickelten, betrug die mediane Überlebenszeit 12,9 Monate bei immunkompetenten Patienten und 8,0 Monate bei immunsupprimierten Patienten. Im Falle einer (Fern-)Metastasierung oder einer lokal fortgeschrittenen Erkrankung, die nicht oder nur mit größeren Einschränkungen der Funktionalität durch operative oder strahlentherapeutische Interventionen kontrolliert werden kann, soll die Indikation zur

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemtherapie geprüft werden. Hier soll eine Immuntherapie mit einem für diese Indikation zugelassenen PD-1-Inhibitor - und anschließend bei Progress unter PD-1-Blockade oder bei Kontraindikationen gegen diese Art von Immuntherapie - eine Therapie gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor, oder Chemotherapie angeboten werden. Allerdings besteht für diese Patienten derzeit keine adjuvante Behandlungsoption nach einem kurativen Behandlungsversuch (Operation gefolgt von Bestrahlung).

Allen vorgenannten Leitlinien ist gemein, dass auf dieser Basis derzeit eine reine Nachbeobachtung empfohlen wird, da es zurzeit noch keine positiven Studienergebnisse von systemischen adjuvanten Therapien gibt. Die Nachsorge/Prävention von Rezidiven beim cSCC beinhaltet gemäß deutschem Versorgungsstandard die Früherkennung von Lokalrezidiven bzw. Metastasen sowie von weiteren cSCC und seinen Vorstufen. Diese wird abhängig vom Risikograd und Stadium in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Bei hohem Rezidivrisiko im Primärtumorstadium – gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet - wird eine 3-monatliche Nachsorge für die ersten beiden Jahre empfohlen. Anschließend wird in der AWMF Leitlinie eine 6-monatliche Nachsorge für das dritte bis fünfte Jahr empfohlen und danach jährliche Kontrollen.

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie treten ca. 69 % der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und bereits 84 % der Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf – dementsprechend wird eine intensivierte Nachsorge für diesen Zeitraum empfohlen.

In der adjuvanten Behandlung von cSCC-Patienten besteht somit eine erhebliche Versorgungslücke, insbesondere für Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Für diese Patientengruppe bedeuten die fehlenden zugelassenen adjuvanten Therapien, dass sie nach der Operation und der Strahlentherapie einem hohen Risiko für ein Wiederauftreten der Krankheit ausgesetzt sind. Durch das Auftreten von Rezidiven kann der kurative Therapieansatz als gescheitert angesehen werden und die Patienten befinden sich erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium.

Mit Cemiplimab steht Patienten im Anwendungsgebiet die erste zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, die nach Operation und Bestrahlung eine zielgerichtete Therapie zur Vorbeugung von Rezidiven nach vorangegangener, potenziell kurativer, lokoregionärer Behandlung in einem Hochrisikokollektiv ermöglicht.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet                                                                                             |                                                                                                                                  | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                       | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                |
| A                                                                                                            | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | 691 – 1.419                                    |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                  |                                                |

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

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

| Anwendungsgebiet                                                                                             |                                                                                                                                  | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen                                                       | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                       | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                          |                                 |
| A                                                                                                            | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Erheblich                | 691 – 1.419                     |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                          |                                 |

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                             |                                                                                                                                  | Jahrestherapiekosten pro Patient<br>in Euro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                       | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                             |
| A                                                                                                            | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | 66.301,56 € - 66.951,36 €                   |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                  |                                             |

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet                                                                                             |                                                                                                                                  | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe                                         | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Kodierung <sup>a</sup>                                                                                       | Kurzbezeichnung                                                                                                                  |                                                           |                                                                                      |                                          |
| A                                                                                                            | Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Beobachtendes Abwarten                                    | Erwachsene Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung | Nicht bezifferbar                        |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.<br>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                                                                                                                  |                                                           |                                                                                      |                                          |

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

Die empfohlene Dosis von Cemiplimab, die über einen Zeitraum von 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht wird, liegt bei:

- 350 mg alle 3 Wochen für 12 Wochen, gefolgt von 700 mg alle 6 Wochen, oder
- 350 mg alle 3 Wochen.

Die Behandlung kann bis zu einem Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Gesamttherapiedauer von 48 Wochen fortgesetzt werden.

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich.

Cemiplimab 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.

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet. 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.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. 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 Corticosteroiden zu behandeln.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. 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 Corticosteroiden zu behandeln.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie.

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. Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonsubstitution (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Ein Hyperthyroidismus ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Corticosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet. Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Corticosteroiden und Hormonsubstitution, wie klinisch erforderlich, zu behandeln.

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet. 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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (einige mit tödlichem

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ausgang) und andere Hautreaktionen, wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet.

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 Corticosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt. Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Corticosteroiden.

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis und Myokarditis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten.

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion verursachen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Corticosteroiden 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.

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

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

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