

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Regeneron GmbH

Modul 4 A

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von
erwachsenen Patienten mit kutanem
Plattenepithelkarzinom (cSCC) und hohem Rezidivrisiko
nach Operation und Bestrahlung*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	38
4.2.1 Fragestellung.....	38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	41
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	47
4.2.5.2.1 Analysepopulationen.....	48
4.2.5.2.2 Patientencharakteristika.....	48
4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	49
4.2.5.2.3.1 Mortalität.....	49
4.2.5.2.3.2 Morbidität.....	49
4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	54
4.2.5.2.3.4 Sicherheit.....	55
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	67
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	69
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	77
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	78
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	79
4.3.1.3.1.1	Mortalität: Gesamtüberleben – RCT	83
4.3.1.3.1.2	Morbidität: Rezidive – RCT	88
4.3.1.3.1.3	Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT	105
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren – RCT	114
4.3.1.3.1.5	Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	119
4.3.1.3.1.6	Morbidität: EQ 5D-3L VAS – RCT	128
4.3.1.3.1.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT	133
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit/Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT	140
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	156
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	172
4.3.2	Weitere Unterlagen	172
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	172
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	173
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	173
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	173
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	174
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	176
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	176
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	176
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	177
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	177
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	178
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	178
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	180
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	180
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	180
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	180
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	181
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	181
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	181
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	182
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	182
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	182
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	182
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	184

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	205
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	205
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	205
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	205
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	206
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	206
4.6	Referenzliste.....	207
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		213
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		216
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		218
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		219
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		229
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		255

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens.....	19
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien	39
Tabelle 4-3: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studie C-POST.....	59
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorthérapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-13: Behandlungsdauer in C-POST – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	75
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität	78
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.....	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben: Anzahl an verstorbenen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Rezidive	88

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-23: Ergebnisse für DFS: Anzahl der Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-24: DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Rezidive: Anzahl der lokoregionären Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-27: Ergebnisse für lokoregionäre Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-28: Ergebnisse für DFS: Anzahl der Fernrezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Fernrezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	105
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-34: Übersicht der ersten Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 (1. Datenschnitt).....	112
Tabelle 4-35: Übersicht der ersten Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 (2. Datenschnitt).....	112
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren	114
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – adjustierte jährliche Rate	117
Tabelle 4-40: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ 5D-3L VAS.....	128

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ 5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ 5D-3L VAS Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-46: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus).....	133
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)	140
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit: Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit/Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (2. Datenschnitt).....	144
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT (2. Datenschnitt)	152
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	153
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche	153
Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	158
Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für C-POST (2. Datenschnitt)	159
Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse.....	166
Tabelle 4-60: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse.....	167
Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen - Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hochrisiko-Kategorie (2. Datenschnitt)	169
Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen – UE Gesamtrate nach SOC und PT (2. Datenschnitt)..	170

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	173
Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	174
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	174
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	175
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	175
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	178
Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	178
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	179
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	179
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	181
Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	181
Tabelle 4-75: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens	186
Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	205
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für C-POST-Studie R2810-ONC-1788.....	230
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für C-POST-Studie R2810-ONC-1788.....	256

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematisches Studiendesign der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788)	17
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788)	77
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	86
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	87
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	93
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	93
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unter Zensierung von Patienten mit neuer Krebstherapie) (1. Datenschnitt)	95
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unter Zensierung von Patienten mit neuer Krebstherapie) (2. Datenschnitt)	96
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von lokoregionären Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	99
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von lokoregionären Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	99
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von Fernrezidiven Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	103
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von Fernrezidiven Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	103
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	108
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	108
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)	111
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)	111
Abbildung 4-18: Flow-Chart zum Patientenfluss in der C-POST-Studie	254

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug Antibodies (Antikörper gegen das Arzneimittel)
AESI	Adverse Events of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem (ehemals AMIS)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANC	Absolute neutrophil count (Absolute Neutrophilenzahl)
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCC	Basal Cell Carcinoma (Basalzellkarzinom)
BED	Biologically equivalent dose (biologisch äquivalente Dosis)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrCl	Creatinine clearance (Kreatinin-Clearance)
cSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Circulating Tumor DNA (zirkulierende Tumor-DNS)
CTFG	Clinical Trial Facilitation Group
CTIS	Clinical Trials Information System
DCO	Data Cut-off (Datenschnitt)
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease free survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EADO	European Association of Dermato-Oncology

ECE	Extracapsular Extension (extrakapsuläre Ausbreitung)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EDC	Electronic Data Capture
EDM	Epidermotrope Metastasen
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database (Medizinische Literaturdatenbank)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EOS	End of study (Studienende)
EOT	End of treatment (Behandlungsende)
EQ-5D-3L VAS	European Quality of Life Visual Analogue Skala
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FSH	Follikel-stimulierender Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS/QoL	Global Health Status/Quality of Life (globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	humanen Immunschwächevirus
HN	Head and Neck (Kopf und Hals)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITM	In-transit-Metastasen
ITT	Intention-to-treat
IUD	Intrauterine device (Intrauterine Vorrichtung)
IUS	Intrauterine Hormone-Releasing System (Intrauterines Hormonfreisetzendes System)

IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LAM	Laktationsamenorrhoe-Methode
LS	Least squares (Kleinste Quadrate)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRD	Molekulare Resterkrankung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NC	Not Calculable (Nicht berechenbar)
NE	Not Estimated (Nicht berechnet)
NR	Not Reported (Nicht
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NYR	Not Yet Reached (Noch nicht erreicht)
OR	Odds ratio
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PD-L1	Programmed Death Ligand 1 (Programmierter Zelltod-Ligand 1)
PF	Physical Functioning (körperliche Funktion)
PK	Pharmakokinetik
PNI	Perineurale Invasion
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term nach MedDRA
QxW	Alle x Wochen
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RF	Role Functioning (Rollenfunktion)
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
ROW	Rest of World (Rest der Welt)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAES	Behandlungsbedingt auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-emergent adverse events)
TMB	Tumor mutation burden (Tumormutationslast)
TPS	Tumor Proportion Score (Anteil der Tumorzellen)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TROG	Trans-Tasman Radiation Oncology Group
TTCD	Time To Clinically-meaningful Deterioration (Zeit bis zur klinisch bedeutsamen Verschlechterung)
TTE	Time-to-event
TTFD	Time To First Deterioration (Zeit bis zur ersten Verschlechterung)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (oberer Normwert)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WOCBP	Women of Childbearing Potential (Frauen im gebärfähigen Alter)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen¹

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

¹ Die Dossiererstellung erfolgte noch unter Verwendung der bis zum 17. November 2025 gültigen Modulvorlagen, das Dossier wurde aber nach Inkrafttreten der Änderung der Verfahrensordnung vom 17. Juli 2025 eingereicht. In Modul 4 wurden die Änderungen gemäß der neuen Modulvorlage vorgenommen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Das kutane Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) ist nach dem Basalzellkarzinom die zweithäufigste maligne Hauterkrankung. Patienten² mit spezifischen Risikofaktoren sind besonders gefährdet für die Entwicklung eines Rezidivs nach potenziell kurativer Therapie (Operation, Bestrahlung). Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden [1; 2]. Demnach stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden potenziellen kurativen Situation dar. Für Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko bestand lange Zeit eine erhebliche Versorgungslücke ohne signifikant wirksamen Therapieansatz, um dieser Situation klinisch und therapeutisch erfolgreich zu begegnen. Der bisherige therapeutische Ansatz bestand aus wiederholten, multiplen Operationen.

Mit der Zulassungserweiterung von Cemiplimab steht Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach vorangegangener, potenziell kurativer Behandlung erstmalig eine effektive Therapie zur wirksamen Vermeidung von Rezidiven zur Verfügung. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“ wird im vorliegenden Dossier anhand der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie C-POST bewertet.

Die Ergebnisse zeigen eindrucklich, 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. Das Hazard Ratio (HR) des primären Endpunkts Krankheitsfreies Überleben (DFS) zum 2. Datenschnitt (07. April 2025) zeigt, dass das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, unter Cemiplimab im Vergleich zur zVT statistisch signifikant um **64,6 %** reduziert werden konnte (HR [95%-KI]: 0,354 [0,229; 0,548]; $p < 0,0001$). 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 Ausprägungen des Rezidivs wider, die das DFS umfasst: Das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv konnte um **77,8 %** reduziert werden (HR [95%-KI]: 0,222 [0,114; 0,433]; $p < 0,0001$) und das Risiko für ein Fernrezidiv um **62,6 %** (HR [95%-KI]: 0,374 [0,190; 0,738]; $p = 0,0031$).

² 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.

Darüber hinaus konnte die adjustierte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm zum 2. Datenschnitt reduziert werden gegenüber der zVT (Rate Ratio [95-%-KI]: 1,661 [0,950; 2,904]; p-Wert = 0,0748).

Aus dem bekannten Verträglichkeitsprofil des seit Jahren in der Therapie des Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Basalzellkarzinom (BCC) und cSCC etablierten Cemiplimab mit mehrheitlich gut handhabbaren unerwünschten Ereignissen (UE) ergibt sich insgesamt kein Anlass zur Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Damit ergibt sich aus den signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen aus der C-POST Studie ein **Hinweis** für einen **erheblichen Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab (LIBTAYO®) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“ anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit darzustellen und zu bewerten [3].

Die erstmalige Zulassung der European Medicines Agency (EMA) am 28.06.2019 von Cemiplimab erfolgte für die Behandlung des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen cSCC bei erwachsenen Patienten, die für eine kurative Operation oder kurative Bestrahlung nicht in Betracht kommen. Die für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier relevante fünfte Indikationserweiterung von Cemiplimab als 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) wurde am 17.11.2025 von der EMA zugelassen [4; 5].

Datenquellen

Die Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab in der vorliegenden Indikation beruht auf der pivotalen C-POST-Studie.

Zur Identifizierung von nutzenbewertungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) für das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab erfolgte eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library. Zudem wurde eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (siehe 4.3.1.1) durchgeführt und die Internetseite des G-BA durchsucht. Die systematische Literaturrecherche identifizierte keine weiteren Studien.

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 Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung [6; 7].

Für die C-POST Studie wird im vorliegenden Dossier als 1. Datenschnitt der Interims-Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 dargestellt. Bei diesem handelt es sich um eine im globalen Protokoll-Amendment 2 präspezifizierte Interimsanalyse, die für den Zeitpunkt geplant war, an dem ~ 83 Ereignisse für den primären Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) (50 % von 165 DFS-Ereignisse) berichtet wurden. Dieser Datenschnitt ist in Form eines vollständigen Studienberichts aufgearbeitet und liegt den Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab aus der C-POST Studie zugrunde [7]. Die EMA hat den primären Endpunkt als klinisch relevant für die Zielpopulation angesehen und befürwortet [4]. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts sind 89 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 1. Datenschnitt betrug 24,5 Monate im Cemiplimab-Arm und 23,8 Monate im zVT-Arm. Zusätzlich wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers ein 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 dargestellt, welcher als weiterer Sicherheitsdatenschnitt der C-POST Studie in Übereinstimmung mit der EMA erhoben wurde. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts sind 97 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 2. Datenschnitt betrug 30 Monate in beiden Armen. Die Verblindung wird nach der Primäranalyse aufrechterhalten, um nachfolgende Analysen zur Langfristigkeit der Ergebnisse zu ermöglichen [4].

Eingeschlossen wurden 415 erwachsene Patienten, die mindestens ein Hochrisiko-Kriterium aufwiesen und bei denen bereits eine Operation und Bestrahlung durchgeführt worden war. Die Patienten befanden sich somit in einer potenziell kurativen Therapiesituation [8]. Die Operation ist der goldene Standard innerhalb des klinischen Managements von Patienten mit cSCC; ferner wird bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren eine Bestrahlung empfohlen [3; 9]. Trotz der kurativen Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC.[10; 11]. Diese Rezidivraten sind als relevant zu bewerten, da aufgrund der signifikant höheren Inzidenz in der Indikation das Hochrisiko-cSCC zu einer erheblichen Anzahl an Todesfällen führt [12].

Die Auswahl der Risikofaktoren zur Klassifizierung des Hochrisiko-cSCC in der C-POST-Studie wurde gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifizierung vorgenommen und ist in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext sowohl in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinie als auch in den europäischen Leitlinien der European Association of Dermato-Oncology (EADO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) abgebildet. Die EMA bewertet die Ein- und Ausschlusskriterien der C-POST-Studie als angemessen und repräsentativ für Patienten im Anwendungsgebiet [4; 13].

Die C-POST-Studie setzt sich aus zwei Phasen (im Folgenden als „Part 1“ bzw. „Part 2“ bezeichnet) zusammen.

In **Part 1** der Studie erhielten die Patienten für bis zu 48 Wochen Cemiplimab oder Placebo zum Zwecke der Verblindung im Rahmen von beobachtendem Abwarten. Anschließend gingen die Patienten bis ein Rezidiv auftrat oder das Studienende erreicht wurde in die Phase der Nachbeobachtung über [6; 14]. Die Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Rezidivraten, gemäß derer die meisten Rezidive des

Hochrisiko-cSCC im ersten Jahr nach initialer Therapie, bestehend aus Operation und Bestrahlung, auftreten [15; 16]. Die 48-wöchige Behandlungsdauer in der Studie war so konzipiert, dass der therapeutische Medikamentenspiegel von Cemiplimab während des Zeitraums aufrechterhalten wurde, in dem die Patienten das höchste Risiko für ein cSCC-Rezidiv haben. In der Nachbeobachtung erfolgt die Nachsorge innerhalb der ersten beiden Jahre alle vier Monate (± 30 Tage) und im Anschluss gemäß den relevanten Leitlinien alle sechs Monate (± 45 Tage) [2; 6; 9; 10; 17-19]. Durchgeführt wird eine vollständige körperliche Untersuchung, eine Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) und eine dermatologische Untersuchung der Haut sowie bei Verdacht eines Rezidivs oder eines Sekundärtumors eine Biopsie [6].

Part 2 der Studie ist unverblindet und optional. Er umfasst eine Behandlung mit Cemiplimab bis zu 96 Wochen für Patienten mit einem dokumentierten Rezidiv:

- Patienten, die in Part 1 dem zVT-Arm zugeteilt waren, können in Part 2 eine Behandlung mit Cemiplimab nach Auftreten eines Rezidivs erhalten.
- Patienten, die in Part 1 dem Cemiplimab-Arm zugeteilt waren, können nach Auftreten eines Rezidivs erneut Cemiplimab in Part 2 erhalten, sofern die Behandlung mit Cemiplimab vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde [6; 14].

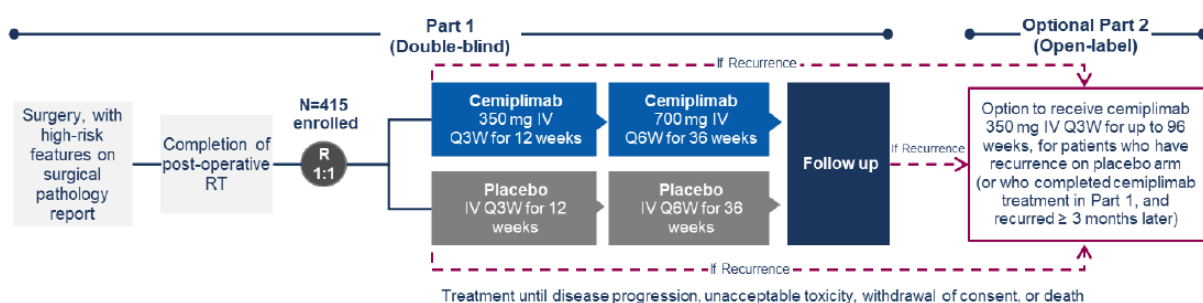


Abbildung 4-1: Schematisches Studiendesign der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788)

Somit wurde durch Part 2 der C-POST-Studie allen Patienten nach Auftreten eines Rezidivs ermöglicht, Cemiplimab zu erhalten, sofern die Behandlung im Cemiplimab-Arm vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde [6; 7].

Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf dem vergleichenden Part 1 der C-POST-Studie. Die Wirksamkeit von Cemiplimab in Part 1 der Studie wird zudem unterstrichen durch Part 2, da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vorrangig Patienten aus dem zVT-Arm in Part 2 teilnehmen (zVT: 51 (24,8 %) vs. Cemiplimab: 3 (1,4 %)).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter RCTs wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die patientenrelevanten

Endpunkte, das Studiendesign, die Studiendauer sowie den Publikationstyp definiert und in Abschnitt 4.2.2 zusammengefasst.

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird mit der C-POST-Studie eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation aufgrund der Population, Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine evidenzbasierte Beurteilung des Zusatznutzens.

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der C-POST-Studie anhand der in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt. Details zum Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Bewertung herangezogenen Studie erfolgte anhand der Kriterien des sogenannten „Consolidated Standards of Reporting Trials“ (CONSORT) Statements in Anhang 4-E. Die Informationen zu den Kriterien wurden dem Studienbericht, statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienprotokoll entnommen [6; 7; 14].

Die Studienpopulation wird anhand demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die patientenrelevanten Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben. Die Patientenrelevanz der Endpunkte und Validität der Messinstrumente werden überprüft und diskutiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Vermeidung von Rezidiven ist in der vorliegenden adjuvanten Situation ein relevantes Therapieziel [20]. 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 cSCC im Kopf-Hals Bereich (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) [21]. Für Patienten nach erfolgter Operation und Bestrahlung gab es vor Zulassung von Cemiplimab keine adjuvante Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-1 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 [7].

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

Tabelle 4-1: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
FAS-Population^b			
Mortalität			
Gesamtüberleben			
1. Datenschnitt ^c	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 12 (5,7 %) vs. 13 (6,3 %) Median [95-%-KI] (Monate): NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,863 [0,391; 1,904]; 0,7146 RR: 0,82 [0,38; 1,76]; 0,6146	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Mortalität im Vergleich zur zVT	-
2. Datenschnitt ^d	Anteil an verstorbenen Patienten, n (%): 15 (7,2 %) vs. 18 (8,7 %) Median [95-%-KI] (Monate): NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,782 [0,392; 1,557]; 0,4816 RR: 0,68 [0,36; 1,29]; 0,2407	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Mortalität im Vergleich zur zVT	-
FAS-Population^a			
Morbidität			
Rezidive			
Krankheitsfreies Überleben (DFS)			
1. Datenschnitt ^c	Median [95-%-KI] (Monate): NR [NE; NE] vs. 49,4 [48,5; NE] HR: 0,319 [0,199; 0,511]; < 0,0001 Anzahl der Ereignisse (Rezidiv oder Tod), n (%): 24 (11,5 %) vs. 65 (31,6 %) RR: 0,35 [0,23; 0,54]; < 0,0001 Anzahl der Todesfälle, n (%): 6 (2,9 %) vs. 4 (1,9 %) Anzahl der Patienten mit Fernrezidiven, n (%): 10 (4,8 %) vs. 26 (12,6 %) Fern nodal, n: 3 vs. 7 Lunge, n: 3 vs. 13	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 betrug 49,4 Monate. Im Cemiplimab-Arm wurde der Median noch nicht	Erheblicher Zusatznutzen

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	EDM, n: 2 vs. 4 Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4 Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5 Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 8 (3,8 %) vs. 35 (17,0 %) Regional nodal, n: 2 vs. 11 Regional nicht-nodal, nicht-kutan, n: 2 vs. 11 ITM, n: 4 vs. 13 Lokal kutan, n: 0 vs. 2	erreicht. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses ist im Cemiplimab-Arm signifikant verlängert.	
2. Datenschnitt ^d	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [48,5; NE] HR: 0,354 [0,229; 0,548]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 29 (13,9 %) vs. 68 (33,0 %) RR: 0,42 [0,28; 0,62]; < 0,0001 Anzahl der Todesfälle, n (%): 7 (3,3 %) vs. 4 (1,9 %) Anzahl der Patienten mit Fernrezidiven, n (%): 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %) Fern nodal, n: 4 vs. 7 Lunge, n: 4 vs. 14 Epidermotrope Metastasen, n: 2 vs. 5 Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4 Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5 Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 10 (4,8 %) vs. 36 (17,5 %) Regional nodal, n: 3 vs. 11 Regional nicht-nodal, nicht-dermatologisch, n: 2 vs. 11 ITM, n: 5 vs. 14 Lokal dermatologisch, n: 1 vs. 3	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

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
Freiheit von lokoregionären Rezidiven			
1. Datenschnitt ^c	<i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,195 [0,094; 0,402]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse ^e, n (%):</i> 9 (4,3 %) vs. 40 (19,4 %) RR: 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 ^d	<i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,222 [0,114; 0,433]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse ^e, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 42 (20,4 %) RR: 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
Freiheit von Fernrezidiven			
1. Datenschnitt ^c	<i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,346 [0,167; 0,720]; 0,0029 <i>Anzahl der Ereignisse ^f, n (%):</i> 10 (4,8 %) vs. 26 (12,6 %) RR: 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
2. Datenschnitt ^d	<i>Median [95-%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen	Erheblicher Zusatznutzen

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,374 [0,190; 0,738]; 0,0031 <i>Anzahl der Ereignisse^f, n (%):</i> 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %) RR: 0,42 [0,22; 0,81]; 0,0096	ein um 62,6 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes Fernrezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm.	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie			
1. Datenschnitt ^c	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 52 (25,2 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE] HR: 0,181 [0,094; 0,348]; < 0,0001	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 ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 15 (7,2 %) vs. 57 (27,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,205 [0,116; 0,361]; < 0,0001	Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 79,5 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod			
1. Datenschnitt ^c	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 19 (9,1 %) vs. 61 (29,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR (49,4; NE)	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen	Erheblicher Zusatznutzen

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,285 [0,169; 0,480]; < 0,0001	ein um 71,5 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	
2. Datenschnitt ^d	Anzahl der Ereignisse, n (%): 24 (11,5 %) vs. 66 (32,0 %) Median [95-%-KI] (Monate): NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE] HR: 0,303 [0,190; 0,485]; < 0,0001	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen ein um 69,7 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	Erheblicher Zusatznutzen
Sekundärtumoren			
Sekundärtumoren: Rate der jährlichen Sekundärtumoren			
1. Datenschnitt ^c	Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren: 0,633 [0,361; 1,110] vs. 1,202 (0,592; 2,442) Rate Ratio: 1,900 [1,002; 3,600]; 0,0491	Signifikant, um 50 % verringerte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm.	Geringer Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^d	Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren: 0,594 (0,354; 0,997) vs. 0,987 [0,522; 1,867] Rate Ratio: 1,661 [0,950; 2,904]; 0,0748	Geringere jährliche Rate mit gleichgerichtetem Effekt gegenüber 1. Datenschnitt von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm.	-
Symptome der Erkrankung			

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^g			
1. Datenschnitt ^c	Erschöpfung <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 126 (60,3 %) vs. 102 (49,5 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 5,62 [5,55; 8,34] vs. 8,31 [5,65; 8,41] HR : 1,10 [0,84; 1,43]; 0,478	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitssymptome im Vergleich zur zVT. 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.	
	Übelkeit und Erbrechen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 53 (25,4 %) vs. 48 (23,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : NR [40,31; NE] vs. 45,83 [30,75; NE] HR : 0,85 [0,57; 1,26]; 0,422		
	Schmerzen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 108 (51,7 %) vs. 92 (44,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 10,64 [8,34; 14,09] vs. 12,12 [8,38; 23,49] HR : 1,19 [0,90; 1,58]; 0,221		
	Dyspnoe <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 78 (37,3 %) vs. 61 (29,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 23,52 [17,77; 30,98] vs. 28,55 [17,97; NE] HR : 1,07 [0,76; 1,51]; 0,687		
	Schlaflosigkeit <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 87 (41,6 %) vs. 68 (33,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 14,23 [8,44; 31,38] vs. 23,26 [14,59; NE] HR : 1,15 [0,83; 1,59]; 0,387		
	Appetitverlust <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 62 (29,7 %) vs. 46 (22,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 37,06 [22,51; NE] vs. NR [45,83; NE] HR : 1,15 [0,79; 1,69]; 0,463		
	Verstopfung		

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	Anzahl der Ereignisse, n (%) : 64 (30,6 %) vs. 60 (29,1 %) Median [95%-KI] (Monate) : 43,96 [23,46; NE] vs. 30,65 [21,82; NE] HR : 0,87 [0,61; 1,25]; 0,460		
	Diarrhö Anzahl der Ereignisse, n (%) : 54 (25,8 %) vs. 48 (23,3 %) Median [95%-KI] (Monate) : NR [27,07; NE] vs. NR [28,81; NE] HR : 0,92 [0,62; 1,36]; 0,678		
	Finanzielle Schwierigkeiten Anzahl der Ereignisse, n (%) : 48 (23,0 %) vs. 33 (16,0 %) Median [95%-KI] (Monate) : NR [34,37; NE] vs. NR [NE; NE] HR : 1,26 [0,81; 1,97]; 0,314		
2. Datenschnitt ^d	Erschöpfung Anzahl der Ereignisse, n (%) : 136 (65,1 %) vs. 111 (53,9 %) Median [95%-KI] (Monate) : 5,65 [5,55; 8,31] vs. 8,31 [5,72; 8,61] HR : 1,12 [0,87; 1,45]; 0,351	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitssymptome im Vergleich zur zVT. 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.	
	Übelkeit und Erbrechen Anzahl der Ereignisse, n (%) : 61 (29,2 %) vs. 53 (25,7 %) Median [95%-KI] (Monate) : NYR [40,31; NC] vs. 48,82 [30,75; NC] HR : 0,91 [0,63; 1,32]; 0,625		
	Schmerzen Anzahl der Ereignisse, n (%) : 121 (57,9 %) vs. 97 (47,1 %) Median [95%-KI] (Monate) : 10,64 [8,34; 13,67] vs. 13,93 [9,72; 29,57] HR : 1,24 [0,94; 1,62]; 0,121		
	Dyspnoe Anzahl der Ereignisse, n (%) : 86 (41,1 %) vs. 66 (32,0 %) Median [95%-KI] (Monate) : 25,86 [21,22; 33,91] vs. 33,61 [18,20; NC]		

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 1,08 [0,78; 1,50]; 0,644 Schlaflosigkeit <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 91 (43,5 %) vs. 79 (38,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 14,98 [10,64; NC] vs. 21,72 [14,55; 38,70] HR: 1,06 [0,78; 1,44]; 0,699 Appetitverlust <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 70 (33,5 %) vs. 47 (22,8 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : NYR [24,08; NC] vs. NYR [45,83; NC] HR: 1,28 [0,88; 1,86]; 0,193 Verstopfung <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 71 (34,0 %) vs. 68 (33,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 43,96 [25,13; NC] vs. 30,69 [22,34; 58,68] HR: 0,86 [0,62; 1,21]; 0,397 Diarrhö <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 60 (28,7 %) vs. 52 (25,2 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 62,26 [41,46; NC] vs. NYR [29,73; NC] HR: 0,95 [0,65; 1,38]; 0,793 Finanzielle Schwierigkeiten <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 54 (25,8 %) vs. 35 (17,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 57,99 [57,99; NC] vs. NYR [NC; NC] HR: 1,35 [0,88; 2,08]; 0,165		
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS ^{g, h}			
1. Datenschnitt ^c	EQ-5D-3L VAS (15 Punkte) <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 71 (34,0 %) vs. 57 (27,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 28,85 [17,87; NE] vs. NR [22,21; NE] HR: 1,19 [0,84; 1,69]; 0,326	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS im Vergleich zur zVT.	-

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
		Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die EQ-5D-3L VAS in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
2. Datenschnitt ^d	EQ-5D-3L VAS (15 Punkte) <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 84 (40,2 %) vs. 62 (30,1 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 28,85 [17,87; 37,06] vs. 38,90 [22,21; NC] HR : 1,30 [0,93; 1,81]; 0,116	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS im Vergleich zur zVT. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die EQ-5D-3L VAS in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
FAS-Population ^a			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Selbstberichteter Gesundheitszustand			
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^g			
1. Datenschnitt ^c	Globaler Gesundheitsstatus <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 97 (46,4 %) vs. 80 (38,8 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 13,83 [8,48; 25,30] vs. 18,60 [8,41; 45,83] HR : 1,09 [0,81; 1,47]; 0,575	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Lebensqualität im Vergleich zur zVT.	
	Körperliche Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 79 (37,8 %) vs. 69 (33,5 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 21,68 [16,39; 39,82] vs. 18,46 [13,44; NE]	Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Funktionsskalen	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,94 [0,68; 1,31]; 0,729 Rollenfunktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 83 (40,3 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 10,84 [8,38; 14,23] vs. 11,33 [8,41; 25,69]</i> HR: 1,10 [0,82; 1,47]; 0,542 Emotionale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 77 (36,8 %) vs. 71 (34,5 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 25,63 [14,23; NE] vs. 22,21 [11,43; NE]</i> HR: 0,95 [0,69; 1,32]; 0,766 Kognitive Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 95 (45,5 %) vs. 84 (40,8 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 13,90 [10,32; 22,47] vs. 13,50 [9,33; 21,68]</i> HR: 0,91 [0,67; 1,22]; 0,539 Soziale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 93 (44,5 %) vs. 79 (38,3 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 14,32 [10,48; 25,13] vs. 13,73 [8,41; 25,86]</i> HR: 0,98 [0,72; 1,33]; 0,898	der EORTC QLQ-C30 in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
2. Datenschnitt ^d	Globaler Gesundheitsstatus <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 87 (42,2 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 14,59 [10,64; 29,31] vs. 22,21 [8,61; 45,83]</i> HR: 1,11 [0,83; 1,48]; 0,469 Körperliche Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 89 (42,6 %) vs. 72 (35,0 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 21,68 [17,58; 39,82] vs. 34,83 [14,85; NC]</i> HR: 1,03 [0,76; 1,42]; 0,834 Rollenfunktion	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Lebensqualität im Vergleich zur zVT. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30 in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 118 (56,5 %) vs. 89 (43,2 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 10,84 [8,34; 14,75] vs. 14,39 [9,69; 25,69] HR: 1,17 [0,89; 1,55]; 0,264 Emotionale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 87 (41,6 %) vs. 80 (38,8 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 25,63 [14,98; NC] vs. 22,47 [13,54; 48,82] HR: 0,96 [0,70; 1,30]; 0,785 Kognitive Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 107 (51,2 %) vs. 94 (45,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 13,90 [10,78; 18,40] vs. 13,93 [10,18; 22,21] HR: 0,94 [0,71; 1,25]; 0,699 Soziale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 105 (50,2 %) vs. 84 (40,8 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 15,38 [10,81; 25,63] vs. 17,77 [10,68; 45,83] HR: 1,04 [0,78; 1,38]; 0,802	Auftreten eines Rezidivs erhoben wurden	
Safety-Populationⁱ			
Verträglichkeit/Sicherheit			
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)^j			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 191 (93,2 %) vs. 185 (90,7 %) 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^k			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 52 (25,4 %) vs. 33 (16,2 %) 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^l			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 38 (18,5 %) vs. 21 (10,3 %)	SUE traten unter Cemiplimab signifikant häufiger auf im	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzen
	RR: 1,78 [1,08; 2,92]; 0,0239	Vergleich zur zVT.	
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE			
2. Datenschnitt ^d	Anzahl der Ereignisse, n (%): 20 (9,8 %) vs. 4 (2,0 %) 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. b: Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. c: Datenschnitt: 04. Oktober 2024 d: Datenschnitt: 07. April 2025 e: Es werden Patienten erfasst, die lokoregionäre Rezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen. f: Es werden Patienten erfasst, Fernrezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen. g: Die Analyse wurde exklusive Tod als Ereignis durchgeführt. h: Die Ergebnisse zu einer Verschlechterung von 7 Punkten sind analog zur Hauptanalyse und werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. i: In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. j: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)“ siehe 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 k: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE Schweregrad ≥ 3“ siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC: Gefäßerkrankungen, SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) l: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate SUE“ siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen Der Median [95-%-KI] (Monate) wird ab Randomisierung gemessen. Die statistischen Methoden werden im Abschnitt 4.3.1.3.1 in den zugehörigen Tabellen je Endpunkt aufgeführt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [7; 22]			

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 betrug 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 die HR mit dem 2. Datenschnitt leicht verbessert hat. Die Vergleichbarkeit des Gesamtüberlebens ist im Rahmen einer Behandlung nach potenziell kurativer Therapie von Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung zu diesem Zeitpunkt zu erwarten.

Morbidität

Rezidive

Trotz bestehender kurativer Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC.[10; 11]. Diese Rezidivraten sind vor dem Hintergrund der sehr hohen Inzidenz in der Indikation als relevant zu bewerten [10]. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden [1; 2]. 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 [6; 7].

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 [14].

Die **Freiheit von Fernrezidiven** entspricht der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens eines Fernrezidivs gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt [14].

Die Definition der Rezidive umfasst alle klinisch relevanten Rezidivarten für das vorliegende Anwendungsgebiet und wurde von der EMA ebenfalls akzeptiert [13].

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 bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, signifikant verlängert. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zeigten einen

erheblichen, statistisch signifikanten Effekt mit einem um 64,6 % verringerten Risiko von Cemiplimab 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 wird 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.

Die mediane Nachbeobachtung betrug zum 2. Datenschnitt 30 Monate. Wie im Kaplan-Meier-Diagramm für DFS gezeigt (Abbildung 4-6), treten die meisten Ereignisse aller drei Messparameter für Rezidivsituationen in den ersten 12 Monaten auf. Dies ist insbesondere von entscheidender Bedeutung, da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 88,7 % der Patienten in der C-POST Studie ≥ 12 Monate nachbeobachtet wurden.

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 [13] – 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 vermieden oder verhindert werden 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 [23]. Durch die Messung der kumulativen Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren kann in erster Linie eine Reduktion der Feldkanzerisierung durch Cemiplimab erfasst werden.

Bei einer typischen Feldkanzerisierung chronisch sonnengeschädigter Haut befinden sich über eine größere Fläche über den Ort des cSCC-Primarius hinaus verteilt einzelne, verhornende Bereiche (Aktinische Keratosen), sowie einzelne rötliche, verdächtige Bereiche (Plaques und Keratome). Aus diesen Bereichen können sich potenziell weitere, sekundäre cSCC entwickeln, die mit dem ursprünglichen cSCC nicht in Verbindung stehen und damit als Sekundärtumoren gelten. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Feldkanzerisierung ist eine operative Entfernung oft nur begrenzt möglich. Dies betrifft häufig ältere Patienten, bei denen die Feldkanzerisierung aufgrund der kumulativen UV-Exposition über die Lebenszeit stark ausgeprägt ist [24].

Somit ist das Auftreten von Sekundärtumoren ein wichtiger Endpunkt in onkologischen klinischen Studien, da sie wesentliche Informationen über die Langzeitriskiken für Krebspatienten ermöglicht [24; 25]. Vor diesem Hintergrund sind Strategien zur Reduktion des Auftretens von Sekundärtumoren und zur Reduktion der Feldkanzerisierung von zentraler Bedeutung. Sie leisten einen maßgeblichen Beitrag zur Optimierung der Langzeitprognose und zur Erhaltung der Lebensqualität von Krebspatienten. Bis zur Zulassung von Cemiplimab gab es keinen adjuvanten Ansatz, um einer Feldkanzerisierung optimal und wirkungsvoll zu begegnen.

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. Datenschnitts 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 PD-1 Inhibitoren eine Zurückdrängung von aktinischen Keratosen durch den therapeutischen Einsatz der Checkpoint-Blockaden erreicht werden konnte – unabhängig vom Primärtumor [26].

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 zur adjuvanten Behandlung von 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 adjuvanten Cemiplimab keine statistisch signifikante 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 adjuvanten Cemiplimab bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC.

Verträglichkeit/Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-cSCC 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 Anhang 4-G dargestellt. 205 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cemiplimab und 204 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo. Die mediane Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit betrug zum 2. Datenschnitt 55 Wochen in beiden Armen.

In den Gesamtraten der UE Schweregrad ≥ 3 , den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und den Therapieabbrüchen 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 erfolgt 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 des Hochrisiko-cSCC 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 [4].

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 bestätigten 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.

Gesamtansprechen in Part 2

In Part 2 der C-POST-Studie erhielten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 3 Patienten aus dem ursprünglichen Cemiplimab-Arm aus Part 1 gegenüber 46 Patienten, die in Part 1 die zVT

erhielten, erneut Cemiplimab. Die Gesamtansprechrate der Patienten, die in Part 2 von der zVT auf Cemiplimab gewechselt sind, betrug 20 (43,5 %) 95-%-KI: (29,0 %, 58,9 %) [22].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 [27].

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 zur Behandlung von 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 [5; 6].

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 weisen zum 2. Datenschnitt ein um 69,7 % statistisch signifikant verringertes Risiko auf, eine Folgetherapie zu benötigen. Darüber hinaus konnte

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

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 [4]. 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 [4].

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 in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung abzuleiten.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.24.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Cemiplimab (LIBTAYO®) ist zugelassen für die adjuvante Behandlung von Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom (cSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung beantwortet die Fragestellung nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zVT beobachtendes Abwarten.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im vorliegenden Dossier die pivotale Phase-III-Studie C-POST herangezogen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab beim Hochrisiko-cSCC untersucht. Die Einzelkomponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden im folgenden Abschnitt 4.2.2 detailliert erläutert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, Intervention, Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp sowie die Studiendauer definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Cemiplimab werden in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Patienten mit cSCC mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Auswahlkriterien)	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation)
2	Intervention	Cemiplimab nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Cemiplimab muss zulassungskonform erfolgen
3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten, Placebo	-	Definiert durch den G-BA [3] In einer RCT ist Placebo der zVT am nächsten.
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte	Anforderungen von Arzneimittel-Nutzenverordnung und IQWiG Methodenpapier

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO
6	Studiendauer	≥ 24 Wochen	Studien mit einer kürzeren Behandlungsdauer	cSCC stellt eine Erkrankung mit langwierigem Verlauf dar. Daher ist im vorliegenden Anwendungsgebiet analog zu chronischen Erkrankungen eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen regelhaft erforderlich
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).	Anforderung gemäß VerfO des G-BA
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach Studien zu der genannten Fragestellung in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library erfolgte am 04.11.2025. Die Suchstrategie war auf die Identifikation von RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Abschnitt 4.2.1 ausgerichtet. Die ermittelten Treffer wurden im Anschluss anhand der für die Fragestellung relevanten Selektionskriterien bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet; bestehend aus einem Indikations- und einem Interventionsblock sowie einem RCT-Filter. Einschränkungen bezüglich des Publikationszeitraums wurden nicht gemacht.

Die im Kontext der genannten Fragestellung angewendeten Suchstrategien können Anhang 4-A entnommen werden. Die Ergebnisse der Recherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in

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

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

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

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

Die Suche nach Studien zu der genannten Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov (CT) und EU Clinical Trials Register (EUCTR) sowie im Clinical Trials Information System (CTIS) und dem Clinical Data Search Portal der EMA sowie im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Auf die Suche nach Studien in der International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) kann verzichtet werden [28]. Die vollständige Suche wurde am 04.11.2025 bzw. 20.11. für CTIS, in den genannten Datenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt.

Die detaillierten Suchstrategien für die Studienregister sind im Anhang 4-B dokumentiert und in 4.3.1.1.3 zusammengefasst. Die Suchstrategien für das Clinical Data Search Portal der EMA sowie für AMIS wurden nicht dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen³. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde am 04.11.2025 nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden, durchsucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie erfolgte nicht. Die Ergebnisse der Recherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 zusammengefasst.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Treffer aus der Suche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst mithilfe der Literaturverwaltungs-Software (Endnote) um mögliche Duplikate bereinigt.

³ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Die Auswahl relevanter Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche, der Recherche in Studienregistern/Studiendatenbanken, sowie auf der Website des G-BA erfolgte auf Grundlage ihrer Titel und, falls vorhanden, ihrer Abstracts, unter Verwendung der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Kriterien. Zwei unabhängige Reviewer führten die Selektion durch; eventuelle Uneinigkeiten zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Die Ergebnisse dieser Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurden die o. g. und in der VerFO des G-BA genannten Kriterien und Aspekte zur Beurteilung von RCT berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. „Niedriges“ Verzerrungspotenzial wird per se als irrelevantes Verzerrungspotenzial eingestuft. Ein „hohes“ Verzerrungspotenzial deutet darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führt nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die C-POST-Studie wurde identifiziert und für die Nutzenbewertung als relevante Studie eingeschlossen. Die Beurteilung der C-POST-Studie erfolgte anhand des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Als Informationsquellen für die Beschreibung des Designs und der Methodik der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie im Rahmen des CONSORT-Statements und in Abschnitt 4.3.1 wurden jeweils das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan sowie der Studienbericht herangezogen [6; 7; 14].

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

⁵ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2.1 Analysepopulationen

Die folgenden Analysepopulationen werden für die C-POST-Studie für die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1) herangezogen:

FAS-Population (ITT-Population)

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die FAS-Population entspricht somit den Kriterien der intention-to-treat (ITT)-Population gemäß der VerfO des G-BA. Die Wirksamkeitsendpunkte werden auf Basis der FAS-Population nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

Safety-Population

In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten werden nach der erhaltenen Behandlung ausgewertet.

4.2.5.2.2 Patientencharakteristika

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene pivotale C-POST-Studie werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

- Alter (Jahre/Monate)
- Altersgruppe, n (%)
- Geografische Region, n (%)
- Abstammung, n (%)
- Geschlecht, n (%)
- Ethnie, n (%)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), n (%)

Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation

- Tumorlokalisation, n (%)
- Stadium, n (%)
- Hochrisiko-Kategorie
- Hochrisiko-Kriterien, n (%)

- Zeitraum zwischen Abschluss der Bestrahlung und Randomisierung (Monate)
- Chronische lymphatische Leukämie (CLL)-Anamnese, n (%)

4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO des G BA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit/Sicherheit herangezogen. Die hierzu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind im Folgenden dargestellt.

4.2.5.2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Als Gesamtüberleben wird die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod definiert. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Mortalität und die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist gemäß Methodik des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung des G-BA sowie § 5 Abs 2 AM NutzenV als patientenrelevant zu betrachten.

4.2.5.2.3.2 Morbidität

Rezidive

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der C-POST-Studie ist das DFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv (lokal, regional und/oder fern) oder Tod durch jede Ursache [6]. Behandlungsversagen manifestiert sich durch Krankheitsrezidive und wird als ≥ 1 neue cSCC-Läsion(en) definiert:

- Lokoregionäres Rezidiv an einer der folgenden Stellen:
 - Bei HN-cSCC Rezidiv in den Halsweichteilen oder den Halslymphknoten
 - Bei Nicht-HN-cSCC Rezidiv im ersten an den resezierten Tumor angrenzenden regionalen Lymphknoten (oder im Weichgewebe, das mit dem ersten angrenzenden Lymphknotenbecken assoziiert ist).

- In-transit-Metastasen (ITM,) definiert als Haut- oder subkutane Metastasen, die > 2 cm vom resezierten Primärtumor entfernt sind, aber nicht außerhalb der regionalen Lymphknotenstation liegen
- Fernrezidiv an einer der folgenden Stellen:
 - Bei HN-cSCC nodales Rezidiv unterhalb des Schlüsselbeins
 - Bei Nicht-HN-cSCC über das erste angrenzende Lymphknotenbecken des resezierten Tumorbettes hinausgehende Rezidiv. Ein Rezidiv in zwei Lymphknotenbecken wird als Fernrezidiv angesehen, auch wenn sie aneinandergrenzen (d. h. zwei mediastinale Lymphknotenbecken, zwei Lymphknoten des Beckenraums).
 - Rezidiv in nicht-nodalem Gewebe (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lunge, Leber, Knochen, Gehirn).
 - Epidermotrope Metastasen (EDM), definiert als Fernläsion(en) in der Dermis ohne epidermale Beteiligung.

Die Definition der Rezidive umfasst alle relevanten Rezidivarten für das vorliegende Anwendungsgebiet und wurde von der EMA ebenfalls akzeptiert [13].

Darüber hinaus wurden die *Freiheit von lokoregionären Rezidiven* und die *Freiheit von Fernrezidiven* erhoben, welche die spezifische Lokalisation des Rezidivs (lokal-regional vs. fern) umfassen, um somit eine differenzierte Bewertung der Wirksamkeit der Therapie in Bezug auf die Kontrolle der Krankheitsausbreitung zu ermöglichen [6; 7].

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 [14].

Die Freiheit von Fernrezidiven entspricht der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Fernrezidivs gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt [14].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Insbesondere bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC kann es zu einem Rückfall mit lokoregionären Rezidiven oder epidermotropen Metastasen (EDM) kommen [16]. Dementsprechend stellt die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar. Zum einen kann das Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC lebensbedrohlich sein, zum anderen zeigt ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung einer potenziell lebensbedrohenden Erkrankung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Sämtliche Ereignisse unter dem Endpunkt DFS bedeuten das Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC und entsprechend das Scheitern des

kurativen Therapieansatzes. So betrug in einer Studie mit Patienten mit primären oder rezidivierenden 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) [21].

Freiheit von lokoregionären Rezidiven und Freiheit von Fernrezidiven sind entscheidend in onkologischen, einschließlich dermatoonkologischen Studien, da sie wesentliche Informationen über die Wirksamkeit und Langzeitwirkung von Behandlungen liefern. Der Parameter „Freiheit von lokoregionären Rezidiven“ misst, wie gut eine Behandlung lokale und regionale Rezidive verhindert. Dies spielt insbesondere bei Hautkrebsarten wie Melanomen oder Plattenepithelkarzinomen eine Rolle, bei denen lokale Rezidive häufig auftreten [29]. Der Parameter „Freiheit von Fernrezidiven“ bewertet die Fähigkeit einer Behandlung, Fernmetastasen zu verhindern, was entscheidend für die Prognose und das Überleben der Patienten ist [30].

Die Freiheit von Rezidiven und das damit einhergehende Überleben wurde sowohl in vorherigen adjuvanten dermatoonkologischen AMNOG-Nutzenbewertungsverfahren als auch vom G-BA in der Beratung vom 13.06.2025 als patientenrelevant im vorliegenden Anwendungsgebiet bewertet [8; 13; 27; 31]. Auch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bestätigt die klinische Relevanz des primären Endpunkts in der Zielpopulation [13].

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Operationalisierung

Der Endpunkt *Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod* misst die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod des Patienten.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit einer Behandlung, da er zeigt, wie lange eine Therapie das Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC hinauszögern kann, bevor eine weitere Intervention erforderlich wird. In früheren dermato-onkologischen Verfahren, wie beispielsweise zur adjuvanten Behandlung vom Melanom, wurde die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod als wichtiger Endpunkt anerkannt [32].

Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren

Operationalisierung

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.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Das Auftreten multipler cSCC ist nicht ungewöhnlich: etwa 50 % der Patienten entwickeln im Verlauf weitere Tumore, wobei ein Großteil dieser Sekundärkarzinome bereits innerhalb des ersten Jahres nach der Primärdiagnose auftritt [10]. Die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren ist ein wichtiger Endpunkt in onkologischen klinischen Studien, da sie wesentliche Informationen über die Langzeitriskien für Krebspatienten ermöglicht [25]. Diese Häufigkeit gibt Aufschluss über die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten nach der Behandlung eines ersten Tumors einen zweiten, unabhängigen cSCC-Tumor entwickeln [23].

Durch die Messung der kumulativen Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren kann in erster Linie eine Reduktion der Feldkanzerisierung durch Cemiplimab erfasst werden. Bei einer typischen Feldkanzerisierung chronisch sonnengeschädigter Haut befinden sich über eine größere Fläche über den Ort des cSCC-Primarius hinaus verteilt einzelne, verhornende Bereiche (Aktinische Keratosen), sowie einzelne rötliche, verdächtige Bereiche (Plaques und Keratome). Aus diesen Bereichen können sich potenziell weitere, sekundäre cSCC entwickeln, die mit dem ursprünglichen cSCC nicht in Verbindung stehen und damit als Sekundärtumoren gelten. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Feldkanzerisierung ist eine operative Entfernung oft nur begrenzt möglich. Dies betrifft häufig ältere Patienten, bei denen die Feldkanzerisierung aufgrund der kumulativen UV-Exposition über die Lebenszeit stark ausgeprägt ist [24].

Vor diesem Hintergrund sind Strategien zur Reduktion des Auftretens von Sekundärtumoren und zur Reduktion der Feldkanzerisierung von zentraler Bedeutung. Sie leisten einen maßgeblichen Beitrag zur Optimierung der Langzeitprognose und zur Erhaltung der Lebensqualität von Krebspatienten.

Auch Behandlungsmethoden wie eine Bestrahlung können das Risiko für Sekundärtumoren erhöhen, wodurch Patienten, die bereits eine hohe Belastung durch die Erstbehandlung erfahren haben, einem erhöhten Risiko für weitere Tumoren unterliegen [33]. Über das Risiko sekundärer Tumorentstehungen hinaus ist die Bestrahlung mit einer Reihe zusätzlicher Nebenwirkungen und potenzieller Langzeitkomplikationen verbunden. Hierzu zählen akute und chronische strahleninduzierte Gewebeeränderungen, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Beeinträchtigungen verursachen können. Typische Komplikationen umfassen mukosale und kutane Entzündungsreaktionen, Fibrosen, Gefäßveränderungen sowie eine verminderte Regenerations- und Heilungskapazität des Gewebes [34]. Ein weiterer wichtiger

Aspekt bei der Bestrahlung ist die eingeschränkte Möglichkeit einer erneuten Bestrahlung von bereits zuvor bestrahltem Gewebe bzw. Haut. Zwar ist eine erneute Bestrahlung prinzipiell nicht ausgeschlossen, jedoch sollte sie nur unter sorgfältiger Abwägung erfolgen. Entscheidend ist hierbei, dass die Haut nicht bereits stark geschädigt ist und die Erstbestrahlung ausreichend lange zurückliegt, um eine Regeneration des bestrahlten Bereichs zu ermöglichen [35].

Bei der Bestrahlung funktionell sensibler Regionen – beispielsweise im HN-Bereich – können Schädigungen angrenzender Organe auftreten. Dies betrifft etwa radiogene Keratopathien mit konsekutiver Sehbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung, radiogene Neuropathien oder Narbenbildungen, die die Funktionalität des betroffenen Areals dauerhaft einschränken können [36].

Die Überwachung der kumulativen Inzidenz von Sekundärtumoren ermöglicht es, die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Krebstherapien zu bewerten und die Nachsorgepläne entsprechend anzupassen. Darüber hinaus hilft sie, Risikofaktoren zu identifizieren, die zur Entwicklung von Sekundärtumoren beitragen, und ermöglicht die Entwicklung präventiver Maßnahmen [23].

Auch in der Beratung vom 13.06.2025 hat der G-BA das Auftreten von neuen primären cSCC-Tumoren (Sekundärtumore) im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Standard-Instrument zur Erfassung patientenberichteter Ergebnisse in onkologischen Studien [37]. Der Fragebogen setzt sich aus verschiedenen Skalen zusammen: 5 funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, kognitive Funktion), 3 Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), 6 Einzelsymptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhöe) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/zur Lebensqualität.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Da Patienten mittels des EORTC QLQ-C30 ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand selbst bewerten, ist sie als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist prinzipiell geeignet, patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität in der vorliegenden Indikation zu erfassen [3]. Aus diesem Grund ist Regeneron der Ansicht, dass der EORTC QLQ-C30 sinnvoll und patientenrelevant für die hier vorgestellte Phase-III-Studie entsprechend o. g. Zulassungstext ist.

EQ-5D-3L VAS*Operationalisierung*

Die EQ-5D-3L VAS ist ein standardisiertes, generisches Messinstrument zur präferenzbasierten Erfassung des Gesundheitszustands aus Patientensicht [38].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Da Patienten mittels der VAS des EQ-5D selbst die Frage nach dem gegenwärtigen Gesundheitszustand beantworten, ist er als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen. Die VAS des EQ-5D-3L, auf der von den Patienten selbst die Frage hinsichtlich ihres Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet wird, kann für die Kategorie Morbidität in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden und wurde somit vom G-BA in der vorliegenden Beratungsniederschrift als patientenrelevant anerkannt [3]. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens. Der Gesundheitszustand ist gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Aus diesem Grund ist Regeneron der Ansicht, dass der EQ-5D-3L VAS sinnvoll und patientenrelevant für die hier vorgestellte Phase-III-Studie entsprechend o. g. Zulassungstext ist.

4.2.5.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)****Operationalisierung*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Standard-Instrument zur Erfassung patientenberichteter Ergebnisse in onkologischen Studien [37]. Der Fragebogen setzt sich aus verschiedenen Skalen zusammen: 5 funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, kognitive Funktion), 3 Symptomskalen (Ermüdung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen), 6 Einzelsymptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhöe) sowie eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/zur Lebensqualität.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Da Patienten mittels des EORTC QLQ-C30 ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand selbst bewerten, ist er als patientenrelevantes Instrument zur Erhebung des Endpunktes Morbidität anzusehen.

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist geeignet, um patientenrelevante Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität in der vorliegenden Indikation zu erfassen [3]. Aus diesem Grund ist Regeneron der Ansicht, dass der EORTC QLQ-C30 sinnvoll und patientenrelevant für die hier vorgestellte Phase-III-Studie entsprechend o. g. Zulassungstext ist.

4.2.5.2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Operationalisierung

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Cemiplimab wurden anhand der Häufigkeit des Auftretens und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen beurteilt.

Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 14,1 nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) klassifiziert. Alle UE wurden von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board geprüft und überwacht. Die Erhebung und Dokumentation der UE wurden demnach nach allgemein anerkannten internationalen und unabhängigen Standards vorgenommen.

Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse, die während der Behandlung mit Studienmedikation aufgetreten sind, werden im Rahmen des Dossiers dargestellt:

- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE (jeglicher Schweregrad)
 - UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten (jeglicher Schweregrad)
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 schweren UE (Schweregrad ≥ 3)
 - Schwere UE (Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 SUE
 - Anzahl an Patienten mit SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten
- Anzahl an Patienten mit ≥ 1 UE, das zum Therapieabbruch führte
 - Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT (deskriptiv)

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3 beschrieben.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und ist somit auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b Sozialgesetzbuch (SGB) V als patientenrelevanter Endpunkt definiert. Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikaments ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung und gemäß Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) § 2 Satz 3 patientenrelevant, da ein unmittelbarer Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten besteht.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Für DFS wurde im SAP der C-POST-Studie eine Sensitivitätsanalyse durch eine Time-to-event (TTE)-Analyse präspezifiziert [14]. Die Analyse wurde ergänzend zur Primäranalyse durchgeführt, indem Ereignisse nach einer neuen Krebstherapie (Bestrahlung, systemische Therapie außer Hormontherapie) bei der letzten Krankheitsbeurteilung vor einer neuen Krebstherapie zensiert wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2 entnommen werden [7; 14].

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse – die Ergebnisse sind somit als robust einzuschätzen.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Innerhalb von Modul 4A werden Analysen für die, in der nachfolgenden Tabelle 4-3 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren vorgelegt.

Tabelle 4-3: Übersicht über die potenziellen Effektmodifikatoren der Studie C-POST

Subgruppe	C-POST
Alter (Jahre)	< 65 ≥ 65 und < 75 ≥ 75
Geographische Region	Nordamerika Australien/ Neuseeland ROW
Abstammung	Weiß Asiatisch Andere Unbekannt Nicht berichtet
Geschlecht	Männlich Weiblich
Ethnie	Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Unbekannt Nicht berichtet
ECOG PS	0 1
Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-Tumors	HN-Bereich Nicht HN-Bereich
Hochrisiko-Kategorie	Nodal Nicht nodal
CLL-Anamnese	Vorhanden Abwesend
PD-L1-Proteinexpression	Expression ≥ 1 % Expression < 1 %
Dosierungsschema	Nur Q3W Q3W Start/Q6W Wechsel
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Stratifikationsfaktoren

In der C-POST-Studie wurden bei der Randomisierung der Patienten folgende Stratifikationsfaktoren verwendet:

- Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-Tumors (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich)

- Geographische Region: Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt (ROW)
- Hochrisiko-Kategorie (nodal vs. nicht-nodal)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- CLL-Anamnese (vorhanden vs. abwesend)

Die Stratifizierungsfaktoren „Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-Tumors“ und „Geographische Region“ sind im statistischen Modell für die Primäranalyse enthalten. Die Stratifizierungsfaktoren „Hochrisiko-Kategorie“, „ECOG PS“ und „CLL-Anamnese“ werden zum Ausgleichen der Behandlungszuweisung verwendet und nicht in das statistische Modell zur Analyse des primären Endpunkts aufgenommen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹² und Rücker (2012)¹³ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁴.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}.

¹⁰ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf.

¹¹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁵ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁶ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁷ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5,3,5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
C-POST (R2810-ONC-1788)	ja	ja	laufend	Behandlung: 48 Wochen; 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 (Primäranalyse) Nachbeobachtung im Median von 24 Monaten 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Nachbeobachtung im Median von 30 Monaten	Cemiplimab, beobachtendes Abwarten
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

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

Die Information hat den Stand vom 04.11.2025.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
N/A	N/A
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

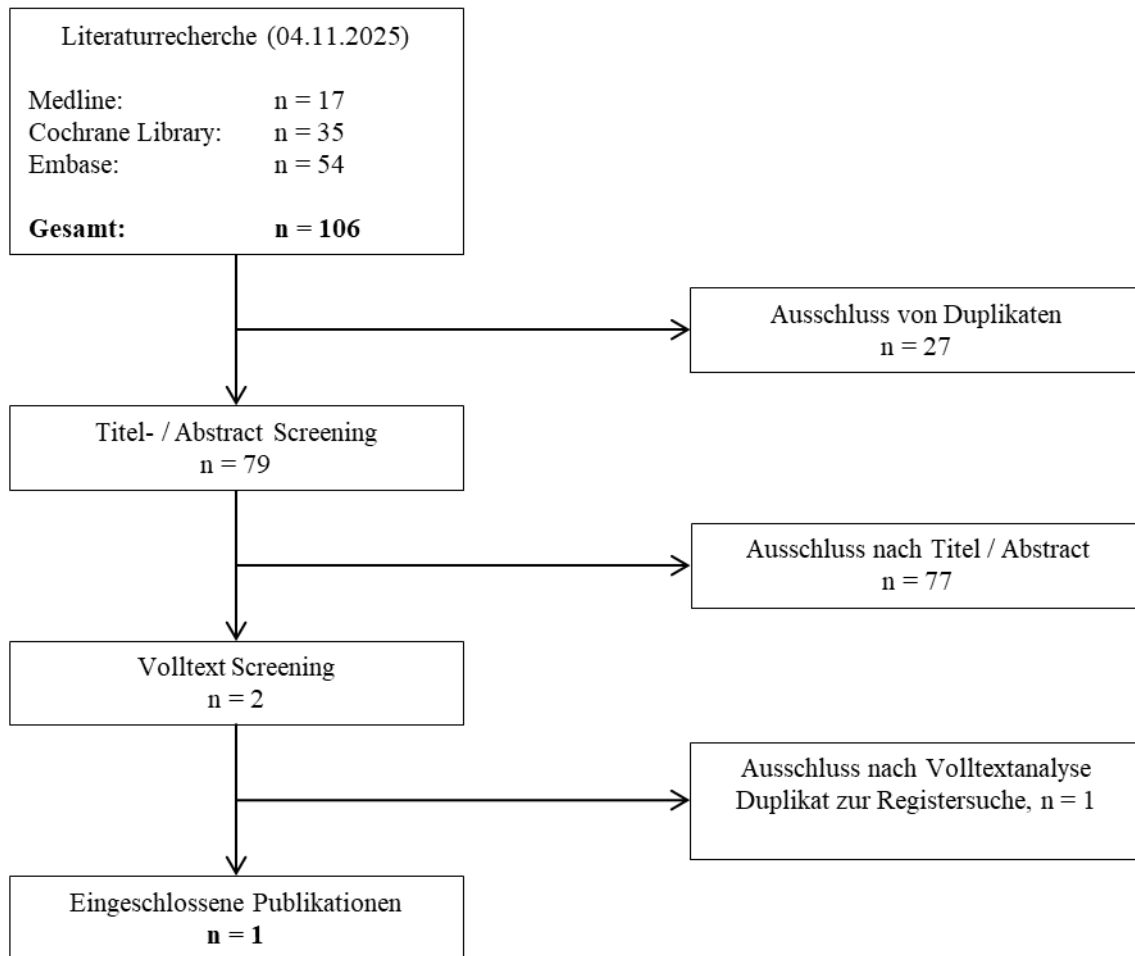


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Recherche in Literaturdatenbanken nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergab insgesamt 106 Treffer. Davon konnten 27 Treffer als Duplikate entfernt werden. Die verbleibenden 79 Treffer wurden anhand des Titels und Abstracts auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Kriterien (Abschnitt 4.2.2) untersucht. Es konnten 77 Treffer ausgeschlossen werden. Bei der anschließenden Bewertung der Relevanz der verbleibenden Volltexte wurde 1 Treffer als Duplikat zur Registersuche ausgeschlossen. Als relevante Publikation konnte Rischin *et al.* 2025 [39] identifiziert werden. Die Publikation bezieht sich auf die C-POST-Studie.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C-POST (R2810- ONC-1788)	NCT03969004 [40] EU-CTR 2019-000566-38 [41] CTIS 2024-511653-22-00 [42]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 20.11.2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten RCT zum zu bewertenden Arzneimittel auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information hat den Stand 04.11.2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
C-POST (R2810-ONC-1788)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [40-42]	ja [39]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C-POST (R2810-ONC- 1788)	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene, cSCC mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidi v nach Operation und Bestrahlung	Cemiplimab (n= 209) Beobachtendes Abwarten (n= 206)	Behandlung: 48 Wochen Nachbeobachtung: bis zum Auftreten eines Rezidivs ^b bzw. Studienende 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 (Primäranalyse Nachbeobachtung im Median von 24 Monaten 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Nachbeobachtung im Median von 30 Monaten	107 Standorte in 16 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und im asiatisch- pazifischen Raum	Primärer Endpunkt • DFS Sekundäre Endpunkte • Gesamtüberleben • Freiheit von lokoregionären Rezidiven • Freiheit von Fernrezidiven • Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren • Unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik und Immunogenität im Humanserum^a Explorative Endpunkte • Geographische/regio nale Variationen der post-operativen Bestrahlung^a • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Assoziationen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						zwischen der klinischen Wirksamkeit von Cemiplimab und molekularen Merkmalen in Tumorproben vor Behandlungsbeginn ^a Assoziationen zwischen der klinischen Wirksamkeit von Cemiplimab und zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) Spiegeln im Humanplasma vor Behandlungsbeginn ^a
a: Endpunkte werden nicht im Dossier dargestellt. b: Die Patienten können nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 der Studie übergehen und optional Cemiplimab erhalten. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [6; 7]						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cemiplimab	Beobachtendes Abwarten ^a
C-POST (R2810-ONC-1788)	350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W) für 48 Wochen 350 mg Cemiplimab Q3W intravenös für bis zu 12 Wochen (vier geplante Dosen), gefolgt von 700 mg Cemiplimab alle 6 Wochen (Q6W) intravenös für bis zu 36 weitere Wochen (sechs geplante Dosen) ^b 30 min Infusion	350 mg Q3W für 48 Wochen 350 mg Q3W für 12 Wochen gefolgt von 700 mg Q6W nach 12 Wochen für bis zu 36 weitere Wochen ^b 30 min Infusion
a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. B: Nach Implementierung der von Protokoll Amendment 2. Die Begründung für die Umstellung basierte auf der Bequemlichkeit für Patienten und Versorger sowie den Ergebnissen des PopPK-Modells. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [6; 7; 22]		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Parameter	Kategorie	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Gesamt (N = 415)
Demographie				
Alter (Jahre)	Mittelwert (SD)	69,2 (10,35)	69,1 (10,55)	69,2 (10,44)
	Median	71,0	70,5	71,0
	Q1; Q3	63,0; 77,0	63,0; 77,0	63,0; 77,0
	Min; Max	33; 87	36; 95	33; 95
Altersgruppe (Jahre, n (%))	< 65	56 (26,8 %)	65 (31,6 %)	121 (29,2 %)
	≥ 65 und < 75	80 (38,3 %)	69 (33,5 %)	149 (35,9 %)
	≥ 75	73 (34,9 %)	72 (35,0 %)	145 (34,9 %)
Geographische Region	Nordamerika	37 (17,7 %)	31 (15,0 %)	68 (16,4 %)
	Australien/ Neuseeland	90 (43,1 %)	90 (43,7 %)	180 (43,4 %)
	ROW	82 (39,2 %)	85 (41,3 %)	167 (40,2 %)
Abstammung (n (%))	Weiß	189 (90,4 %)	189 (91,7 %)	378 (91,1 %)
	Asiatisch	5 (2,4 %)	8 (3,9 %)	13 (3,1 %)
	Andere	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	2 (0,5 %)
	Unbekannt	7 (3,3 %)	4 (1,9 %)	11 (2,7 %)
	Nicht berichtet	7 (3,3 %)	4 (1,9 %)	11 (2,7 %)
Geschlecht (n (%))	Männlich	174 (83,3 %)	174 (84,5 %)	348 (83,9 %)
	Weiblich	35 (16,7 %)	32 (15,5 %)	67 (16,1 %)

C-POST FAS-Population Parameter	Kategorie	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Gesamt (N = 415)
Ethnie (n (%))	Hispanisch oder lateinamerikanisch	19 (9,1 %)	20 (9,7 %)	39 (9,4 %)
	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	171 (81,8 %)	175 (85,0 %)	346 (83,4 %)
	Unbekannt	12 (5,7 %)	7 (3,4 %)	19 (4,6 %)
	Nicht berichtet	7 (3,3 %)	4 (1,9 %)	11 (2,7 %)
ECOG PS (n (%))	0	133 (63,6 %)	131 (63,6 %)	264 (63,6 %)
	1	76 (36,4 %)	75 (36,4 %)	151 (36,4 %)
Charakteristika des resezierten Hochrisiko-Tumors zu Baseline				
Lokalisation des Tumors (n (%))	HN	166 (79,4 %)	177 (85,9 %)	343 (82,7 %)
	Nicht HN	43 (20,6 %)	29 (14,1 %)	72 (17,3 %)
Stadium (n (%))	I	2 (1,0 %)	5 (2,4 %)	7 (1,7 %)
	II	3 (1,4 %)	4 (1,9 %)	7 (1,7 %)
	III	53 (25,4 %)	52 (25,2 %)	105 (25,3 %)
	IV	149 (71,3 %)	145 (70,4 %)	294 (70,8 %)
	Unbekannt	2 (1,0 %)	0	2 (0,5 %)
Hochrisiko-Kategorie (n (%))	Nodal	125 (59,8 %)	117 (56,8 %)	242 (58,3 %)
	Nicht Nodal	84 (40,2 %)	89 (43,2 %)	173 (41,7 %)
Hochrisiko-Kriterium (n (%))	Knotenbefall mit ECE und ≥ 1 Lymphknoten ≥ 20 mm	105 (50,2 %)	96 (46,6 %)	201 (48,4 %)
	Knotenbefall mit ≥ 3 positive Lymphknoten	33 (15,8 %)	37 (18,0 %)	70 (16,9 %)
	ITM	20 (9,6 %)	21 (10,2 %)	41 (9,9 %)
	T4-Läsion	17 (8,1 %)	16 (7,8 %)	33 (8,0 %)
	PNI	32 (15,3 %)	32 (15,5 %)	64 (15,4 %)
	Rezidivierendes cSCC + ≥ 1 weiterer Faktor	55 (26,3 %)	50 (24,3 %)	105 (25,3 %)
	$\geq$ N2b-Kategorie in Verbindung mit der rezidivierenden Läsion	17 (30,9 %)	13 (26,0 %)	30 (28,6 %)
	$\geq$ T3-Kategorie	37 (67,3 %)	29 (58,0 %)	66 (62,9 %)
	Schlecht differenzierte Histologie und ≥ 20 mm Durchmesser der rezidivierenden Läsion	16 (29,1 %)	13 (26,0 %)	29 (27,6 %)
Zeitraum zwischen Abschluss der Bestrahlung bei	n	208	205	413
	Mittelwert (SD)	1,4 (0,49)	1,4 (0,49)	1,4 (0,49)
	Median	1,3	1,3	1,3

C-POST FAS-Population Parameter	Kategorie	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Gesamt (N = 415)
Hochrisiko- cSCC und Randomisierung (Monate)	Q1; Q3	1,1; 1,8	1,1; 1,8	1,1; 1,8
CLL-Anamnese (n (%))	Vorhanden	207 (99,0 %)	204 (99,0 %)	411 (99,0 %)
	Abwesend	2 (1,0 %)	2 (1,0 %)	4 (1,0 %)
Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [7; 22]				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation: Vorthérapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Parameter	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Gesamt (N = 415)
Anzahl der Patienten, die eine vorherige krebsbedingte systemische Therapie erhalten haben (n (%))	7 (3,3 %)	13 (6,3 %)	20 (4,8 %)
Anzahl der Patienten, die eine vorherige Operation des Hochrisiko-cSCC erhalten haben (n (%))	209 (100 %)	206 (100 %)	415 (100 %)
Anzahl der Patienten, die eine vorherige adjuvante Bestrahlung für das Hochrisiko- cSCC erhalten haben (n (%))	209 (100 %)	206 (100 %)	415 (100 %)
Dosierung der Bestrahlung (n (%))			
< 50 Gy	5 (2,4 %)	3 (1,5 %)	8 (1,9 %)
50 – 59 Gy	56 (26,8 %)	53 (25,7 %)	109 (26,3 %)
60 – 69 Gy	159 (76,1 %)	156 (75,7 %)	315 (75,9 %)
> 70 Gy	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	2 (0,5 %)
Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [7; 22]			

Tabelle 4-13: Behandlungsdauer in C-POST – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Parameter	Cemiplimab (N = 205)	Beobachtendes Abwarten (N = 204)
Behandlungsdauer (Wochen) ^a		
n	205	204
Mittelwert (SD)	37,5 (15,67)	36,1 (15,13)
Median	47,9	47,7
Q1 : Q3	25,7 : 48,0	24,0 : 48,0
Min : Max	3 : 52	3 : 51
a: Behandlungsdauern (Wochen) ist definiert als [Minimum (Datum der letzten Dosis + 21 Tage, Datenschnitt + 1, Todesdatum + 1, Datum der 1. Dosis von Part 2 Cemiplimab) – Datum der ersten Dosis]/7 für Patienten, die nur 350 mg Q3W erhielten, und [Minimum (Datum der letzten Dosis + 42 Tage, Datenschnitt + 1, Todesdatum + 1, Datum der 1. Dosis von Part 2 Cemiplimab) – Datum der ersten Dosis]/7 für Patienten, die 350 mg Q3W gefolgt von 700 mg Q6W erhielten. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [7; 22]		

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

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

Bei der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788) handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit von Cemiplimab im Vergleich zur zVT in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Eingeschlossen wurden 415 erwachsene Patienten, die bereits eine Operation und Bestrahlung abgeschlossen hatten und mindestens ein Hochrisiko-Kriterium aufwiesen – d. h. die Patienten befinden sich in einer potenziell kurativen Therapiesituation [6]. Die Operation ist der goldene Standard innerhalb des klinischen Managements von Patienten mit cSCC; ferner wird bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren eine Bestrahlung empfohlen [3; 9]. Trotz der kurativen Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor

kurativ behandelten cSCC.[10; 11]. Diese Rezidivraten sind als relevant zu bewerten, da aufgrund der signifikant höheren Inzidenz in der Indikation das Hochrisiko-cSCC zu einer erheblichen Anzahl an Todesfällen führt [12]. Die Auswahl der Risikofaktoren zur Klassifizierung des Hochrisiko-cSCC in der C-POST-Studie wurde gemäß der AJCC-Klassifizierung vorgenommen. Die EMA bewertet die Ein- und Ausschlusskriterien der C-POST-Studie als angemessen und repräsentativ für Patienten im Anwendungsgebiet [4; 13].

Die C-POST-Studie setzt sich aus Part 1 und Part 2 zusammen (siehe Abbildung 4-3). In **Part 1** der Studie erhalten die Patienten nach der Screening-Periode von bis zu 28 Tagen für bis zu 48 Wochen Cemiplimab oder Placebo zum Zwecke der Verblindung im Rahmen von beobachtendem Abwarten. Anschließend gehen die Patienten in eine Nachbeobachtung über bis zum Auftreten eines Rezidivs bzw. Studienende [6; 14]. Die Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Rezidivraten, gemäß derer die meisten Rezidive des Hochrisiko-cSCC im ersten Jahr nach initialer Therapie, bestehend aus Operation und Bestrahlung, auftreten [15; 16]. Die 48-wöchige Behandlungsdauer in der Studie war so konzipiert, dass der therapeutische Medikamentenspiegel von Cemiplimab während des Zeitraums aufrechterhalten wurde, in dem die Patienten das höchste Risiko für ein cSCC-Rezidiv haben. In der Nachbeobachtung ist die Nachsorge innerhalb der ersten beiden Jahre alle vier Monate (± 30 Tage) und darüber hinaus gemäß den Leitlinien alle sechs Monate (± 45 Tage) erfolgt [2; 6; 9; 10; 17-19]. Durchgeführt wurde hierbei eine vollständige körperliche Untersuchung, ein CT und/oder MRT, eine dermatologische Untersuchung der Haut sowie eine Biopsie in Verdachtsfällen eines Rezidivs oder Sekundärtumors [6].

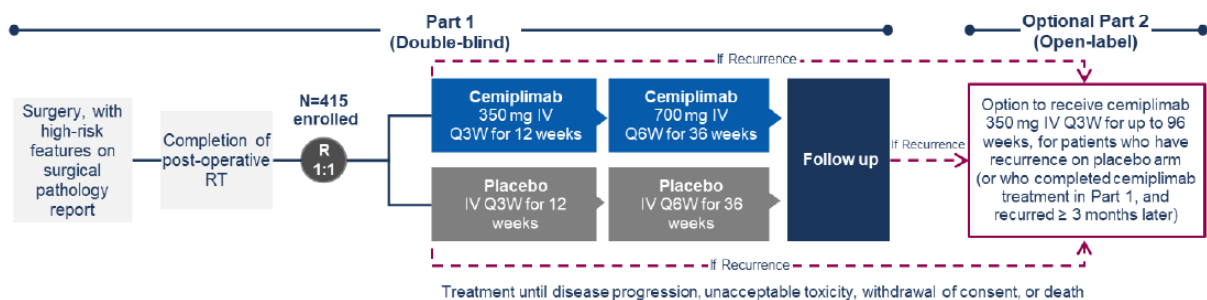
Im ursprünglichen Protokoll wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen (Q3W) intravenös für bis zu 48 Wochen und Placebo Q3W intravenös für bis zu 48 Wochen randomisiert. Mit der Umsetzung von Protokolländerung 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert auf:

- Cemiplimab 350 mg Q3W intravenös für bis zu 12 Wochen, gefolgt von Cemiplimab 700 mg alle 6 Wochen (Q6W) intravenös für bis zu 36 zusätzliche Wochen (insgesamt bis zu 48 Wochen).
- Placebo Q3W intravenös für bis zu 12 Wochen, gefolgt von Placebo Q6W intravenös für bis zu 36 zusätzliche Wochen (insgesamt bis zu 48 Wochen).

Alle Patienten wurden bis zum Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu einer Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen behandelt [6; 7; 14].

Part 2 der Studie ist unverblindet und optional. Er umfasst eine Behandlung mit Cemiplimab bis zu 96 Wochen für Patienten mit einem dokumentierten Rezidiv:

- Patienten, die in Part 1 dem zVT-Arm zugeteilt waren, können in Part 2 eine Behandlung mit Cemiplimab nach Auftreten eines Rezidivs erhalten.
- Patienten, die in Part 1 dem Cemiplimab-Arm zugeteilt waren, können nach Auftreten eines Rezidivs erneut Cemiplimab in Part 2 erhalten, sofern die Behandlung mit Cemiplimab vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde [6; 14].



Quelle: [7]

Für die C-POST Studie wird im vorliegenden Dossier als 1. Datenschnitt der Interims-Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 dargestellt. Bei diesem handelt es sich um eine im globalen Protokoll-Amendment 2 präspezifizierte Interimsanalyse, die für den Zeitpunkt geplant war, an dem ~ 83 DFS-Ereignisse (50 % von 165 DFS-Ereignisse) berichtet wurden. Dieser Datenschnitt ist in Form eines vollständigen Studienberichts aufgearbeitet und liegt den Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab aus der C-POST Studie zugrunde [7]. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts sind 89 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 1. Datenschnitt betrug 24,5 Monate im Cemiplimab-Arm und 23,8 Monate im zVT-Arm. Zusätzlich wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers ein 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 dargestellt, welcher als weiterer Sicherheitsdatenschnitt der C-POST Studie in Übereinstimmung mit der EMA erhoben wurde. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts sind 97 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 2. Datenschnitt betrug 30 Monate in beiden Armen.

Es wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der C-POST-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C-POST (R2810-ONC-1788)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral und computergestützt über ein IVRS/IWRS-System, wodurch eine Selektionsverzerrung ausgeschlossen wurde. Um das Risiko der Entblindung zu minimieren, blieben Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal sowie das Studienteam des Sponsors während der gesamten Studiendauer über die Behandlungszuweisungen verblindet, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder eines schwerwiegenden Sicherheitsereignisses. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, und es wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ eingestuft werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Mortalität und Morbidität

Studie	Mortalität		Morbidität	
	Gesamtüberleben	Rezidive	Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)
C-POST	ja	ja	ja	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Morbidität (fortgesetzt), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit

Studie	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit
	Zeit bis zur ersten Folgetherapie	EQ-5D-3L VAS	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	UE
C-POST	ja	ja	ja	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1; 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach

Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
C-POST	Als Gesamtüberleben wird die Zeitspanne von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Patienten ohne Ereignis wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem diese nachweislich am Leben waren, zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht als verstorben gemeldet waren, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem ihr Überleben zuletzt dokumentiert war. Das letzte Datum, an dem der Patient als nicht verstorben gemeldet ist wird aus den Daten der Überlebens-Nachbeobachtung und dem Datum der letzten klinischen Bewertung vor dem Datenschnitt entnommen (z. B. Arzneimittelverabreichung, UE, Laboruntersuchungen, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, EKG, Erhebung der Krankheit und PROs). Erhebung Der Erhebungszeitraum für diesen Endpunkt beträgt bis zu 78 Monate. Das Gesamtüberleben wird auch für Patienten in Part 2 erfasst. Im Dossier wird der Endpunkt wie folgt dargestellt: • Gesamtüberleben (Zeit bis zum Tod) • Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte im Dossier dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfähärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben: Anzahl an verstorbenen Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
1. Datenschnitt ^b	12 (5,7 %)	13 (6,3 %)	0,82 [0,38; 1,76] 0,6146	0,824 [0,362; 1,877] 0,6454	-0,75 (-5,12; 3,62) 0,7353
2. Datenschnitt ^c	15 (7,2 %)	18 (8,7 %)	0,68 [0,36; 1,29] 0,2407	0,661 [0,325; 1,345] 0,2533	-3,13 [-8,31; 2,05] 0,2367
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					
Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.					
a: RR, OR und ARD wurden aus der logistischen Regression (GENMOD) abgeleitet, wobei die Behandlung, die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) als unabhängige Variablen betrachtet wurden.					
b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024					

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
c: Datenschnitt: vom 07. April 2025 Quelle: [43]					

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a, b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c, d} p-Wert ^{d, e}
1. Datenschnitt ^f	Todesfälle, n (%)	12 (5,7 %)	13 (6,3 %)	0,5356 0,863 [0,391; 1,904] 0,7146
	Zensiert, n (%)	197 (94,3 %)	193 (93,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [49,4; NE]	
	Median [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^g	Todesfälle, n (%)	15 (7,2 %)	18 (8,7 %)	0,8169 0,782 [0,392; 1,557] 0,4816
	Zensiert, n (%)	194 (92,8 %)	188 (91,3 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Median [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate) ^h	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß electronic data capture (EDC).

b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.

c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo).

d: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs.

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a, b} Hazard Ratio [95.-%-KI] ^{c, d} p-Wert ^{d, e}
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	
Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. e: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. f: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 g: Datenschnitt: vom 07. April 2025 h: Basierend auf Kaplan-Meier Methode. Quelle: [43]			

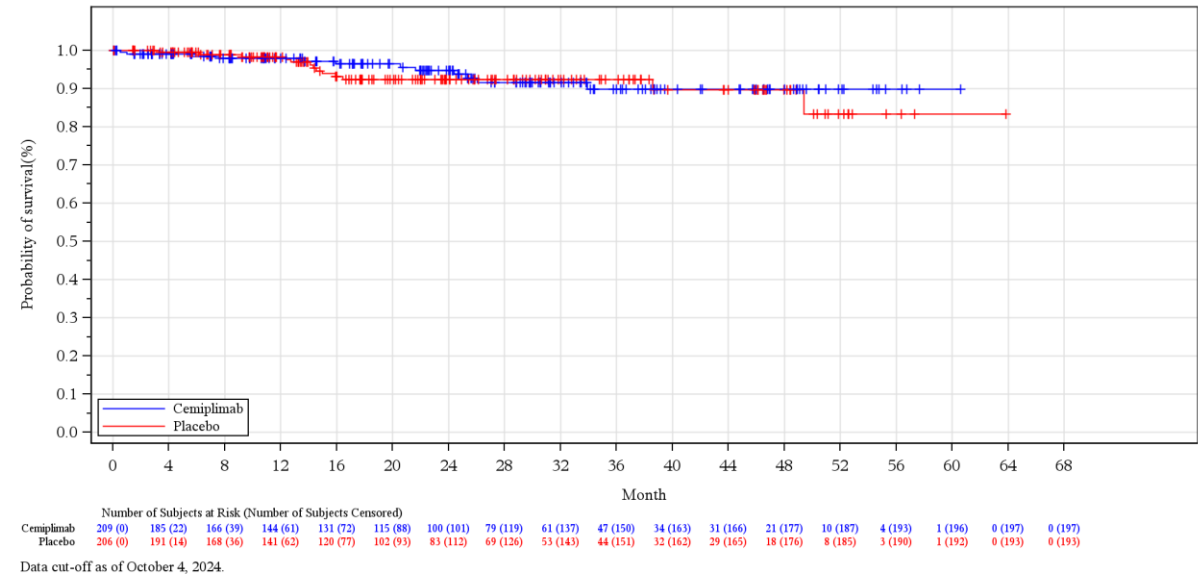


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

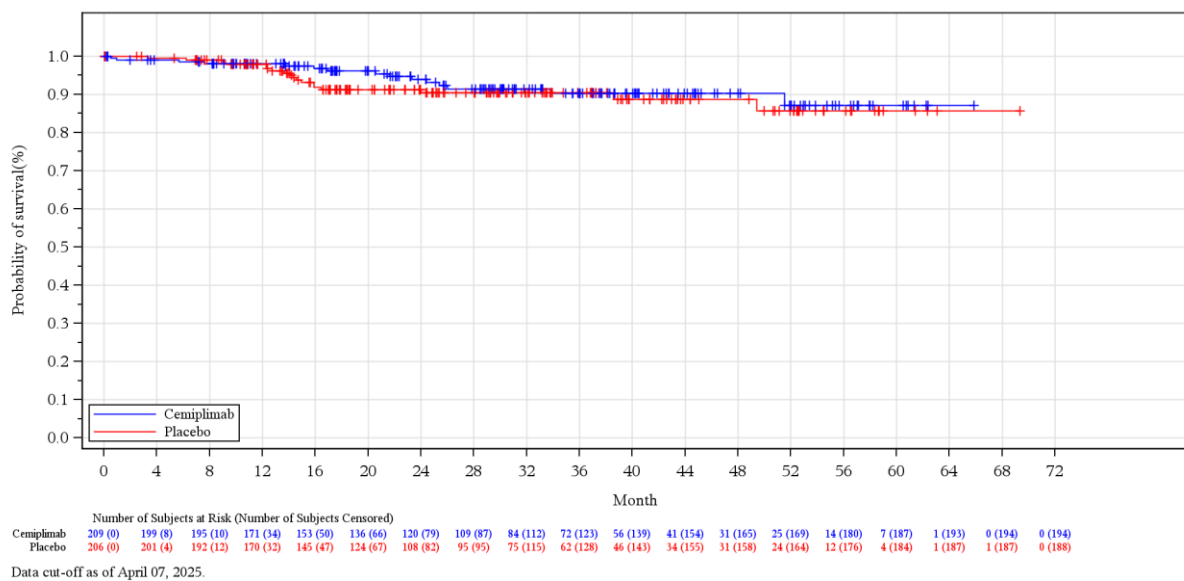


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

Zum 1. Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 sind 12 (5,7 %) Todesfälle im Cemiplimab-Arm und 13 (6,3 %) Todesfälle im zVT-Arm aufgetreten. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen zum 1. Datenschnitt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,863 [0,391; 1,9040]; $p = 0,7146$). Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 zeigen, dass im Cemiplimab-Arm 15 (7,2 %) Todesfälle gegenüber 18 (8,7 %) Todesfällen im zVT-Arm aufgetreten sind. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigten auch zum 2. Datenschnitt keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 0,782 [0,392; 1,557]; $p = 0,4816$) und sind somit konsistent mit denen des 1. Datenschnitts. Das mediane Überleben wurde in beiden Armen zu beiden Datenschnitten noch nicht erreicht.

Abbildung 4-4 und Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt) Abbildung 4-5 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für das Gesamtüberleben. Die Kurven zum Gesamtüberleben verlaufen größtenteils parallel, bis sich nach Monat 48 ein leichter Trend zum Nachteil der zVT abzeichnet.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Rezidive – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Rezidive

Studie	Operationalisierung
C-POST	Im Rahmen des Endpunkts Rezidive werden das Krankheitsfreie Überleben (DFS), Freiheit von lokoregionären Rezidiven und Freiheit von Fernrezidiven erfasst. DFS Das DFS wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv (lokal, regional und/oder fern oder Tod durch jede Ursache) [6]. Behandlungsversagen manifestiert sich durch Krankheitsrezidive und wird als ≥ 1 neue cSCC-Läsion(en), entweder lokal, regional oder fern, definiert: • Lokoregionäres Rezidiv an einer der folgenden Stellen: ○ Bei HN-cSCC Rezidiv in den Halsweichteilen oder den Halslymphknoten ○ Bei Nicht-HN-cSCC Rezidiv im ersten an den resezierten Tumor angrenzenden regionalen Lymphknoten (oder im Weichgewebe, das mit dem ersten angrenzenden Lymphknotenbecken assoziiert ist). ○ ITM, definiert als Haut- oder subkutane Metastasen, die > 2 cm vom resezierten Primärtumor entfernt sind, aber nicht außerhalb der regionalen Lymphknotenstation liegen • Fernrezidiv an einer der folgenden Stellen: ○ Bei HN-cSCC nodales Rezidiv unterhalb des Schlüsselbeins ○ Bei Nicht-HN-cSCC über das erste angrenzende Lymphknotenbecken des resezierten Tumorbettes hinausgehende Rezidiv. Ein Rezidiv in zwei Lymphknotenbecken wird als Fernrezidiv angesehen, auch wenn sie aneinandergrenzen (d. h. zwei mediastinale Lymphknotenbecken, zwei Lymphknoten des Beckenraums). ○ Rezidiv in nicht-nodalem Gewebe (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Lunge, Leber, Knochen, Gehirn). ○ Epidermotrope Metastasen (EDM), definiert als Fernläsion(en) in der Dermis ohne epidermale Beteiligung. Die Patienten werden während des geplanten Behandlungszeitraums von 48 Wochen beim Screening und am Ende jedes 12-wöchigen Zyklus einer bildgebenden Untersuchung unterzogen. Die Patienten werden in den ersten zwei Jahren der geplanten Nachbeobachtung alle vier Monate und im Anschluss alle sechs Monate einer bildgebenden Untersuchung unterzogen. Zusätzliche radiologische Bildgebung kann zu einem früheren Zeitpunkt als zuvor festgelegt durchgeführt werden, wenn dies vom Prüfarzt als klinisch angemessen angesehen wird (d. h. aufgrund klinischer Evidenz auf ein Rezidiv vor der nächsten geplanten Tumorbewertung). Die bildgebenden Untersuchungen werden bis zum Rezidiv, dem Tod oder bis Ende der Studie fortgesetzt. Patienten, die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abbrechen, werden die bildgebenden Untersuchungen wie geplant bis zum Rezidiv fortsetzen. Patienten, die die Behandlung aus einem anderen Grund als einem Rezidiv vor Abschluss der 48-wöchigen geplanten Behandlungsdauer abbrechen, absolvieren die Untersuchungen bis zum Rezidiv, Tod oder Ende der Studie. Bei jeder bildgebenden Beurteilung ist die folgende radiologische Bildgebung des Thorax, des Abdomens und des Beckens erforderlich. Bei Patienten mit reseziertem Tumor im HN-Bereich wird eine Bildgebung des Halses durchgeführt. Folgende Optionen stehen zur Verfügung: • CT-Scan von Brust/Abdomen/Becken (oder Brust-CT und Abdomen-/Becken-MRT) • Für HN-Primärtumoren: Hals-CT und/oder Hals-MRT

- Weitere CT und/oder MRT, je nach klinischer Indikation

Der Nachweis eines Rezidivs wird in der Bildgebung durch eine Biopsie bestätigt (ausgenommen eine Biopsie wird nach Ansicht des Prüfarztes als unzumutbares Sicherheitsrisiko angesehen, z. B. bei Hirnläsionen), um histologische oder zytologische Beweise für cSCC in allen Fällen eines vermuteten Krankheitsrezidivs zu erhalten [6].

Freiheit von lokoregionären Rezidiven

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 [14].

Freiheit von Fernrezidiven

Die Freiheit von Fernrezidiven entspricht der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Fernrezidiv gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt [14]. Der geschätzte Zeitraum für die Bewertung von Freiheit von Fernrezidiven beträgt bis zu 54 Monate[6].

Erhebung

Patienten ohne Ereignis werden am Datum der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Der Erhebungszeitraum beträgt bis zu etwa 54 Monate [6]. Die Erhebung erfolgt durch das Studienpersonal während geplanter Klinikbesuche.

Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt:

1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024
2. Datenschnitt: 07. April 2025

Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt:

- DFS (Zeit bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv oder Tod)
- Anzahl der DFS-Ereignisse
- Kaplan-Meier-Kurve DFS
- Präspezifizierte Sensitivitätsanalyse für DFS
- Zeit bis zum ersten lokoregionären Rezidiv
- Anzahl der lokoregionären Rezidive
- Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von lokoregionären Rezidiven
- Zeit bis zum ersten Fernrezidiv
- Anzahl der Fernrezidive
- Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von Fernrezidiven

Statistik

Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle.

Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$.

Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Rezidive in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfmärkte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Rezidive ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für DFS: Anzahl der Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
1. Datenschnitt ^b	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)	0,35 [0,23; 0,54] < 0,0001	0,271 [0,160; 0,457] < 0,0001	-20,58 (-28,20; -12,96) < 0,0001
2. Datenschnitt ^c	29 (13,9 %)	68 (33,0 %)	0,42 [0,28; 0,62] < 0,0001	0,321 [0,196; 0,525] < 0,0001	-19,60 (-27,49; -11,70) < 0,0001
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt). b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 c: Datenschnitt: vom 07. April 2025 Quelle: [43]					

Tabelle 4-24: DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
1. Datenschnitt ^f	Ereignisse, n (%)	24 (11,5 %)	65 (31,6 %)	0,9665
	Zensiert, n (%)	185 (88,5 %)	141 (68,4 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [30,3; NE]	9,1 [5,4; 14,1]	0,319 [0,199; 0,511] < 0,0001
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	49,4 [48,5; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^g	Ereignisse, n (%)	29 (13,9 %)	68 (33,0 %)	0,4521
	Zensiert, n (%)	180 (86,1 %)	138 (67,0 %)	
				0,354
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [30,8; NE]	9,7 [6,2; 18,5]	[0,229; 0,548]
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [48,5; NE]	< 0,0001
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo). d: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. e: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. f: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 g: Datenschnitt: vom 07. April 2025 h: Basierend auf Kaplan-Meier Methode. Quelle: [43]				

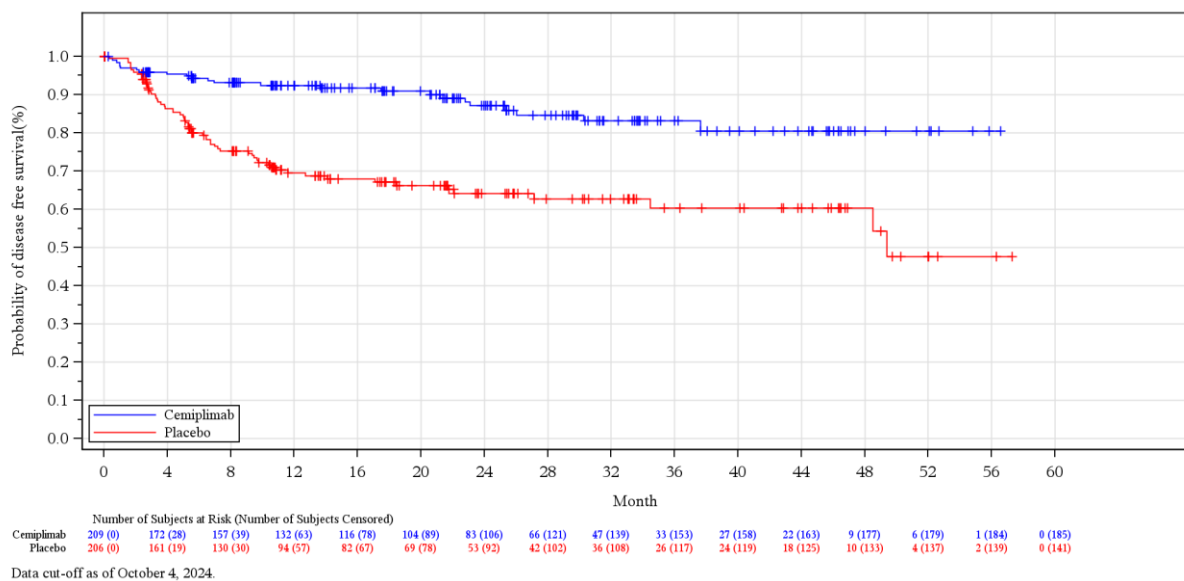


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

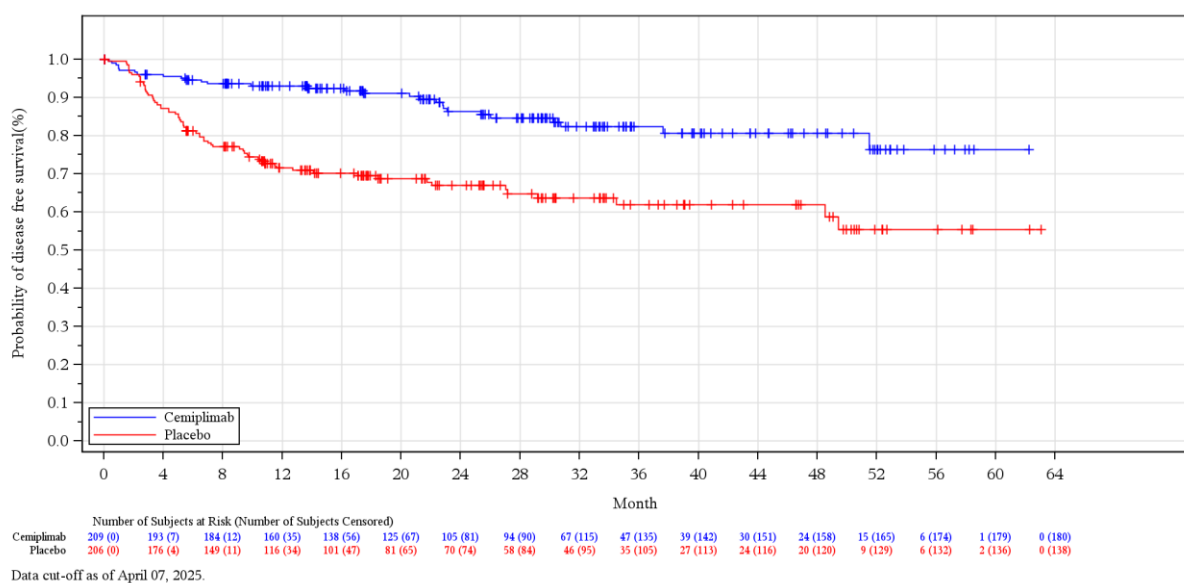


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vom 04. Oktober 2024 wurden insgesamt 24 (11,5 %) Ereignisse für DFS unter Cemiplimab und 65 (31,6 %) im zVT-Arm in der Zulassungspopulation beobachtet. Die Ergebnisse zum DFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab (HR [95%-KI]: 0,319 [0,199; 0,511]; $p < 0,0001$) mit einem um 68,1 % verringerten Risiko für das Auftreten eines Ereignisses. Für

DFS wurde der Median im zVT-Arm bereits nach 49,4 Monaten erreicht, im Cemiplimab-Arm hingegen wurde der Median noch nicht erreicht.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 07. April 2025 wurden insgesamt 29 (13,9 %) Ereignisse für DFS unter Cemiplimab und 68 (33,0 %) im zVT-Arm in der Zulassungspopulation beobachtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Rezidiv oder Tod war nach einer Beobachtungsdauer von 30 Monaten zum 2. Datenschnitt im Cemiplimab-Arm noch nicht erreicht und betrug im zVT-Arm 48,5 Monate. Die Ergebnisse zum DFS zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab mit einem um 64,6 % verringerten Risiko gegenüber der zVT (HR [95%-KI]: 0,354 [0,229; 0,548]; $p < 0,0001$) und bestätigen den bereits zum früheren Datenschnitt beobachteten signifikanten Unterschied.

In Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 werden die der Kaplan-Meier-Plots für das DFS dargestellt. Beim DFS wird eine frühe (bereits ab 3 Monaten) und konstante Trennung der Kurven beobachtet. Die ergänzende Sensitivitätsanalyse bestätigt den statistisch signifikanten und medizinisch hoch relevanten Vorteil für Patienten im Cemiplimab-Arm (siehe Abbildung 4-4).

Tabelle 4-25: Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b} Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	
Sensitivitätsanalyse des DFS unter Zensierung von Patienten mit neuer Krebstherapie				
1. Datenschnitt ^f	Ereignisse, n (%)	23 (11,0 %)	63 (30,6 %)	0,9931 0,311 [0,192; 0,503] < 0,0001
	Zensiert, n (%)	186 (89,0 %)	143 (69,4 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [37,6; NE]	9,1 [5,4; 14,1]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [48,5; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^g	Ereignisse, n (%)	28 (13,4 %)	66 (32,0 %)	0,4402 0,348 [0,223; 0,543] < 0,0001
	Zensiert, n (%)	181 (86,6 %)	140 (68,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [37,6; NE]	9,7 [5,5; 21,7]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [48,5; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo). d: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. e: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. f: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 g: Datenschnitt: vom 07. April 2025 h: Basierend auf Kaplan-Meier Methode. Quelle: [43]			

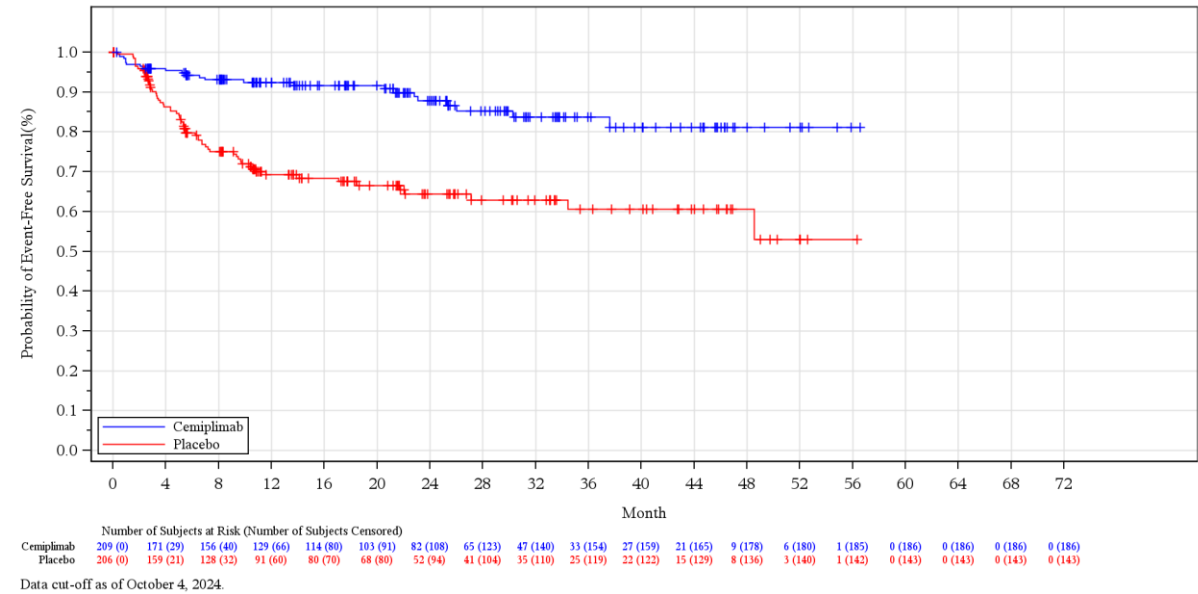


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unter Zensierung von Patienten mit neuer Krebstherapie) (1. Datenschnitt)

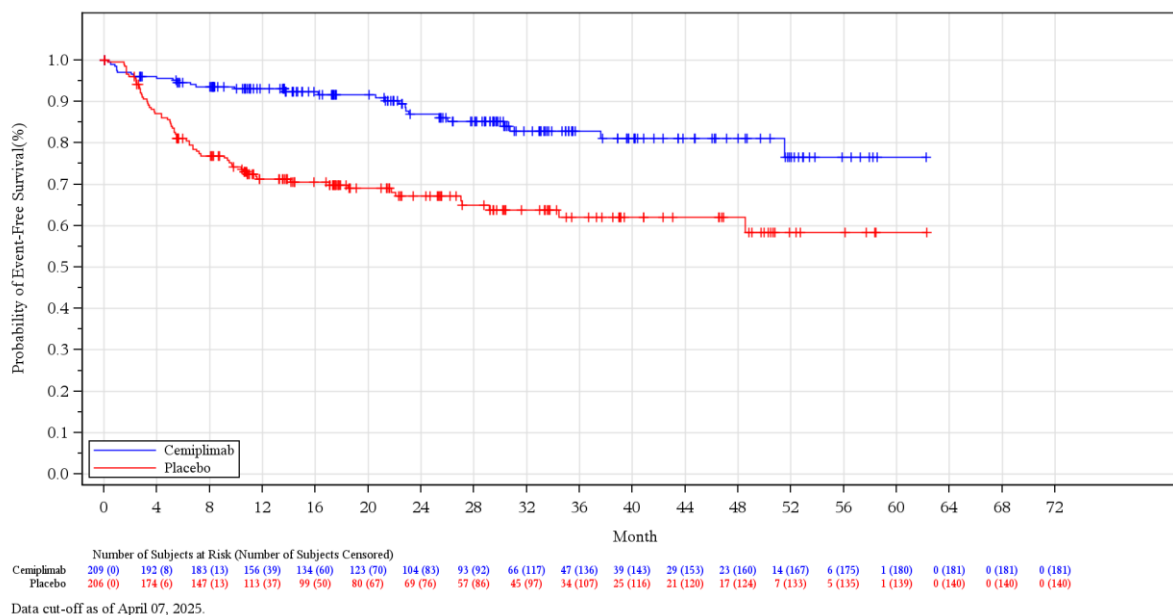


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Sensitivitätsanalyse für DFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (unter Zensierung von Patienten mit neuer Krebstherapie) (2. Datenschnitt)

Freiheit von lokoregionären Rezidiven

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Rezidive: Anzahl der lokoregionären Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
1. Datenschnitt ^b	9 (4,3 %)	40 (19,4 %)	0,21 [0,11; 0,43] < 0,0001	0,174 [0,081; 0,373] < 0,0001	-15,21 (-21,41; -9,02) < 0,0001
2. Datenschnitt ^c	11 (5,3 %)	42 (20,4 %)	0,25 [0,13; 0,47] < 0,0001	0,207 [0,103; 0,419] < 0,0001	-15,24 (-21,61; -8,87) < 0,0001

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt).

b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024

c: Datenschnitt: vom 07. April 2025

Quelle: [43]

Tabelle 4-27: Ergebnisse für lokoregionäre Rezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a, b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c, d} p-Wert ^{d, e}
1. Datenschnitt ^f	Ereignisse, n (%)	9 (4,3 %)	40 (19,4 %)	0,2409 0,195 [0,094; 0,402] < 0,0001
	Zensiert, n (%)	200 (95,7 %)	166 (80,6 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	34,5 [9,4; NE]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^g	Ereignisse, n (%)	11 (5,3 %)	42 (20,4 %)	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a, b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c, d} p-Wert ^{d, e}
	Zensiert, n (%)	198 (94,7 %)	164 (79,6 %)	0,0860
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [10,8; NE]	0,222
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	[0,114; 0,433]
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	< 0,0001
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo). d: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. e: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. f: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 g: Datenschnitt: vom 07. April 2025 h: Basierend auf Kaplan-Meier Methode. Quelle: [43]				

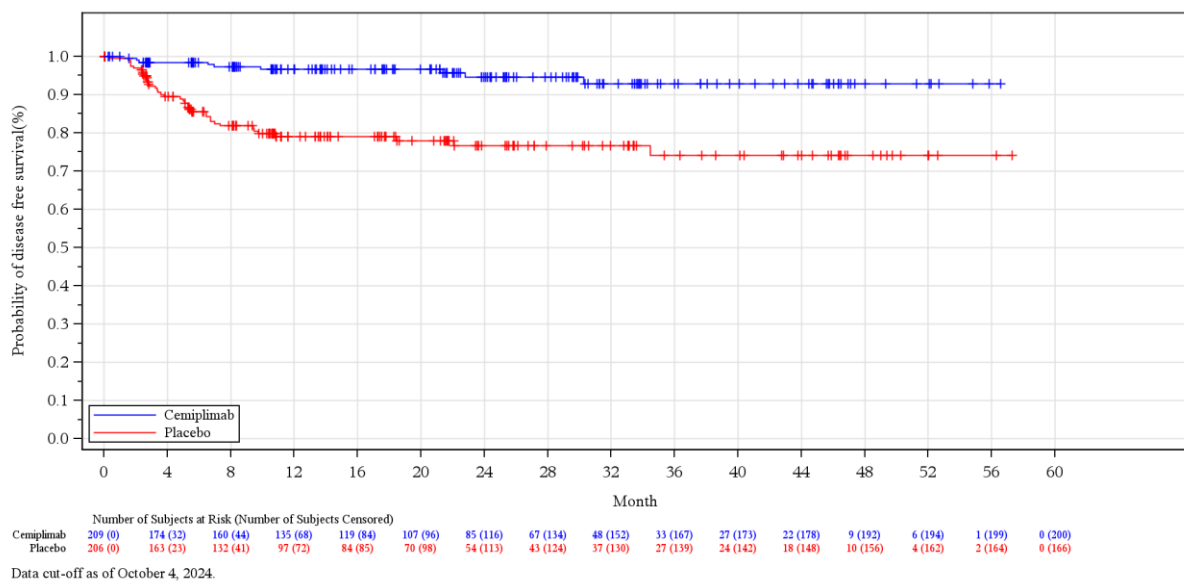


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von lokoregionären Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

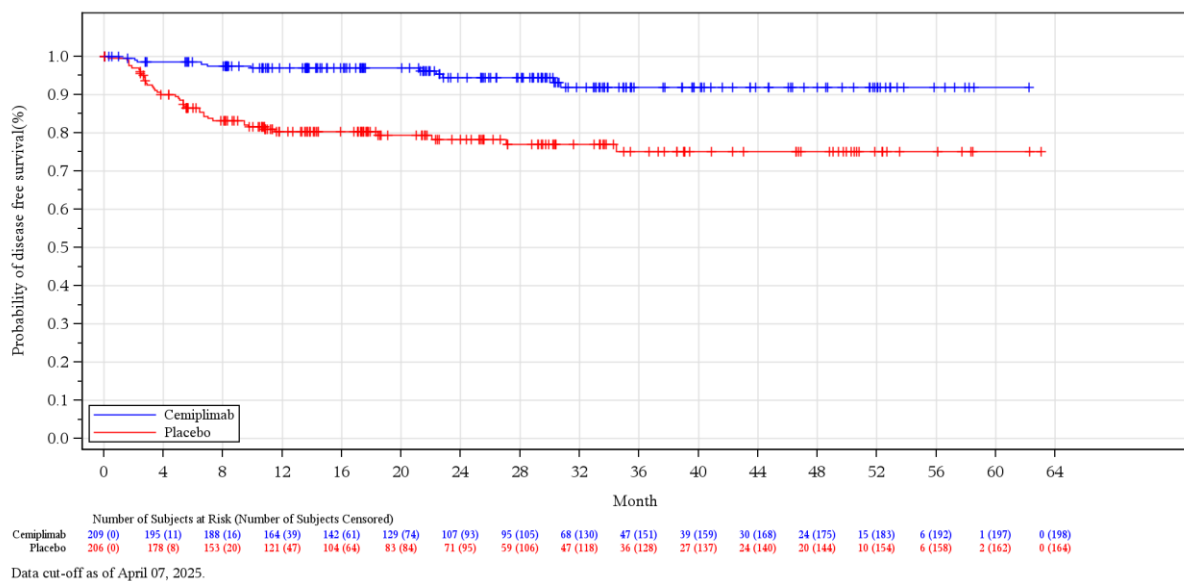


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von lokoregionären Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

Durch die adjuvante Behandlung mit Cemiplimab konnte das Auftreten der lokoregionären Rezidive statistisch signifikant gesenkt werden. (1. Datenschnitt: HR [95%-KI]: 0,195 [0,094; 0,402]; $p < 0,0001$; 2. Datenschnitt: HR [95%-KI]: 0,222 [0,114; 0,433]; $p < 0,0001$). Unter Cemiplimab traten im 1. Datenschnitt bei 9 (4,3 %) Patienten lokoregionäre Rezidive auf, wohingegen im zVT-Arm bei 40 Patienten (19,4 %) ein lokoregionäres Rezidiv berichtet

wurde. Im 2. Datenschnitt erhöhte sich die Anzahl unter Cemiplimab auf 11 (5,3 %) und im zVT-Arm auf 42 (20,4 %).

Die mediane Zeit bis zu einem lokoregionären Rezidiv war sowohl für den Cemiplimab-Arm, sowie den zVT-Arm noch nicht erreicht. Abbildung 4-10 und Abbildung 4-11 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zu einem lokoregionären Rezidiv. Es kann eine frühe (bereits ab 2 Monaten) und konstante Trennung der Kurven beobachtet werden.

Freiheit von Fernrezidiven

Tabelle 4-28: Ergebnisse für DFS: Anzahl der Fernrezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
1. Datenschnitt^b	10 (4,8 %)	26 (12,6 %)	0,37 [0,19; 0,76] 0,0064	0,346 [0,162; 0,740] 0,0062	-7,80 (-13,39; -2,21) 0,0062
2. Datenschnitt^c	12 (5,7 %)	28 (13,6 %)	0,42 [0,22; 0,81] 0,0096	0,391 [0,192; 0,794] 0,0094	-7,33 (-13,23; -1,43) 0,0148

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren adjustiert wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt).

b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024

c: Datenschnitt: vom 07. April 2025

Quelle: [43]

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Fernrezidive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
1. Datenschnitt^f	Ereignisse, n (%)	10 (4,8 %)	26 (12,6 %)	0,1840 0,346 [0,167; 0,720] 0,0029
	Zensiert, n (%)	199 (95,2 %)	180 (87,4 %)	
	Q1 [95%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	48,5 [27,1; NE]	
	Median [95%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Q3 [95%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt^g	Ereignisse, n (%)	12 (5,7 %)	28 (13,6 %)	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{c,d} p-Wert ^{d,e}
	Zensiert, n (%)	197 (94,3 %)	178 (86,4 %)	0,3046
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [29,2; NE]	0,374
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	[0,190; 0,738]
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	0,0031
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo). d: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. e: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. f: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 g: Datenschnitt: vom 07. April 2025 h: Basierend auf Kaplan-Meier Methode. Quelle: [43]				

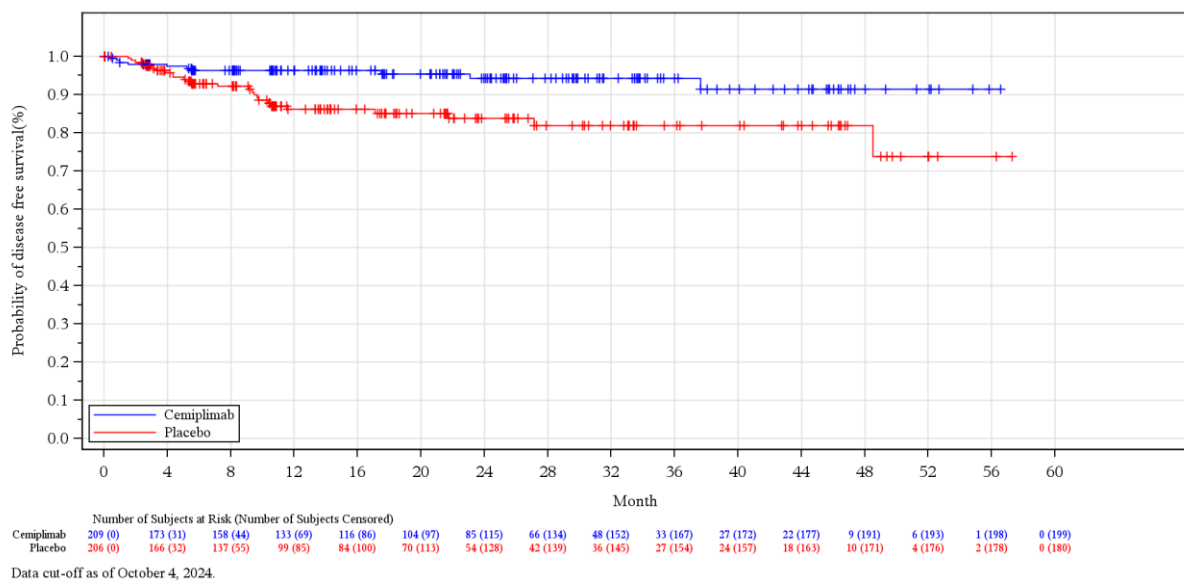


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von Fernrezidiven Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

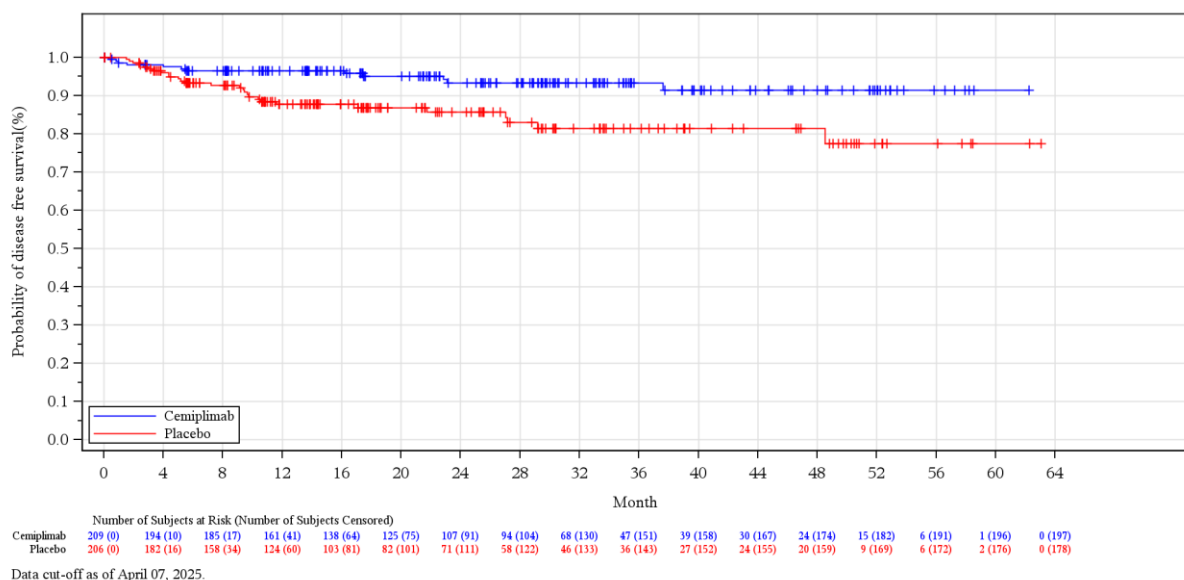


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Freiheit von Fernrezidiven Rezidiven aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

Im 1. Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 traten 10 (4,8 %) Fernrezidive im Cemiplimab-Arm und 26 (12,6 %) im zVT-Arm mit einem statistisch signifikant um 65,4 % verringerten Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs gegenüber der zVT auf (HR [95%-KI]: 0,346 [0,167; 0,720]; $p = 0,0029$). Im 2. Datenschnitt (07. April 2025) betrug die Anzahl 12 (5,7 %) im Cemiplimab-Arm und 28 (13,6 %) im zVT-Arm und bestätigte mit einem um 62,6 %

verringerten Risiko (HR [95%-KI]: 0,374 [0,190; 0,738]; $p = 0,0031$) im Cemiplimab-Arm gegenüber der zVT die Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 04. Oktober 2024. Fernrezidive wurden somit unter Cemiplimab um fast zwei Drittel reduziert.

In 2. Datenschnitt zeigte sich im zVT-Arm ein Anstieg der Rezidive um 2 Ereignisse. Es besteht weiterhin ein Trend zu einer Risikoreduktion für das Auftreten eines Fernrezidivs im Vergleich zur zVT-Arm (HR: [95%-KI]: 0,374 [0,190; 0,738]; $p = 0,0031$).

Die mediane Zeit bis zu einem Fernrezidiv war sowohl für den Cemiplimab-Arm, sowie für den zVT-Arm für beide Datenschnitte noch nicht erreicht. Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 zeigen die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zu einem Fernrezidiv. Es kann eine frühe (bereits ab 4 Monaten) und konstante Trennung der Kurven beobachtet werden. Zusammenfassend konnte die C-POST-Studie zeigen, dass eine Therapie mit Cemiplimab die Anzahl der Rezidive deutlich reduziert.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
C-POST	Der Endpunkt "Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod" ist von großer Bedeutung und Patientenrelevanz in onkologischen Studien, insbesondere in der Dermato-Onkologie. Dieser Endpunkt misst die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod des Patienten. Gemäß den relevanten Leitlinien wird beim cSCC nach einem Rezidiv der Tumor, wenn möglich, chirurgisch entfernt, bei Bedarf nachbestrahlt und in fortgeschrittenen Fällen die Anwendung von systemischen Therapien wie Chemotherapie oder Immuntherapien empfohlen – in der Erstlinie wird hier eine Immuntherapie (PD1-Antikörper) angewandt [10]. Erhebung Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Zeit bis zur ersten Folgetherapie • Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie • Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod • Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfähärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95%-KI] ^{a,c} p-Wert ^{a, d}
1. Datenschnitt ^e	Ereignisse, n (%)	11 (5,3 %)	52 (25,2 %)	0,2267 0,181 [0,094; 0,348] < 0,0001
	Zensiert, n (%)	198 (94,7 %)	154 (74,8 %)	
	Q1 [95%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	12,3 [8,3; 37,2]	
	Median [95%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [50,1; NE]	
	Q3 [95%-KI],	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{a,c} p-Wert ^{a, d}
	(Monate)			
2. Datenschnitt ^f	Ereignisse, n (%)	15 (7,2 %)	61 (29,6 %)	0,0352 0,205 [0,116; 0,361] < 0,0001
	Zensiert, n (%)	194 (92,8 %)	145 (70,4 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	12,3 [8,3; 28,2]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.				
a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC.				
b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.				
c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo).				
d: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test.				
e: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024				
f: Datenschnitt: vom 07. April 2025				
Quelle: [43]				

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie ergab sich im 1. Datenschnitt (04. Oktober 2024) eine signifikante Reduktion der Ereignisse im Cemiplimab-Arm. Es traten unter Cemiplimab bei 11 (5,3 %) Patienten Folgetherapien auf, wohingegen im zVT-Arm bei 52 (25,2 %) Patienten Folgetherapien berichtet wurden. Die Wahrscheinlichkeit, eine Folgetherapie zu benötigen, ist im Cemiplimab-Arm 81,9 % geringer als im zVT-Arm (HR (95-%-KI): 0,181 (0,094; 0,348); $p < 0,0001$).

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (07. April 2025) zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cemiplimab. Im Cemiplimab-Arm erhielten 15 (7,2 %) Patienten eine Folgetherapie, und im zVT-Arm 61 (29,6 %). Die Wahrscheinlichkeit, eine Folgetherapie zu benötigen, war im Cemiplimab-Arm 79,5 % geringer als im zVT-Arm (HR (95-%-KI): 0,205 (0,116; 0,361); $p < 0,0001$).

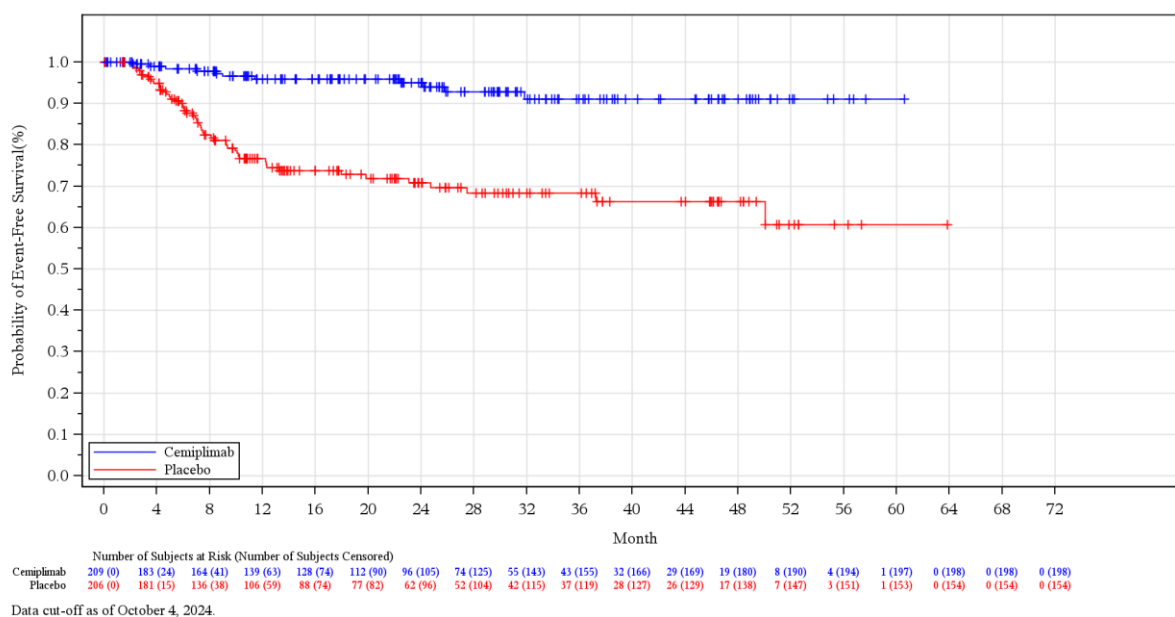


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

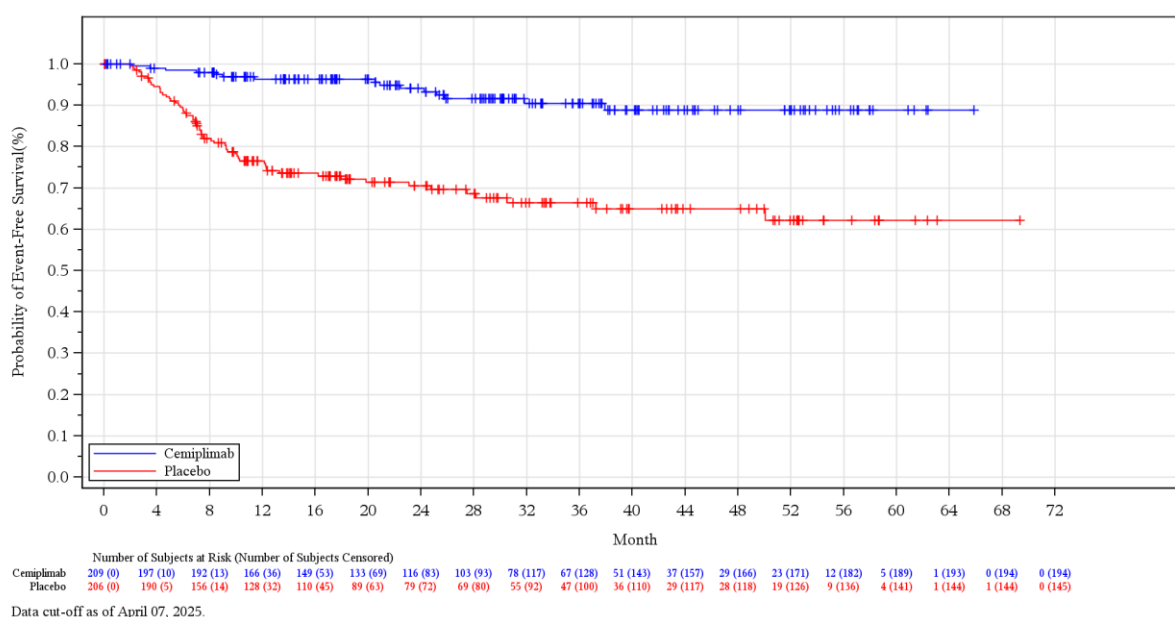


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

In

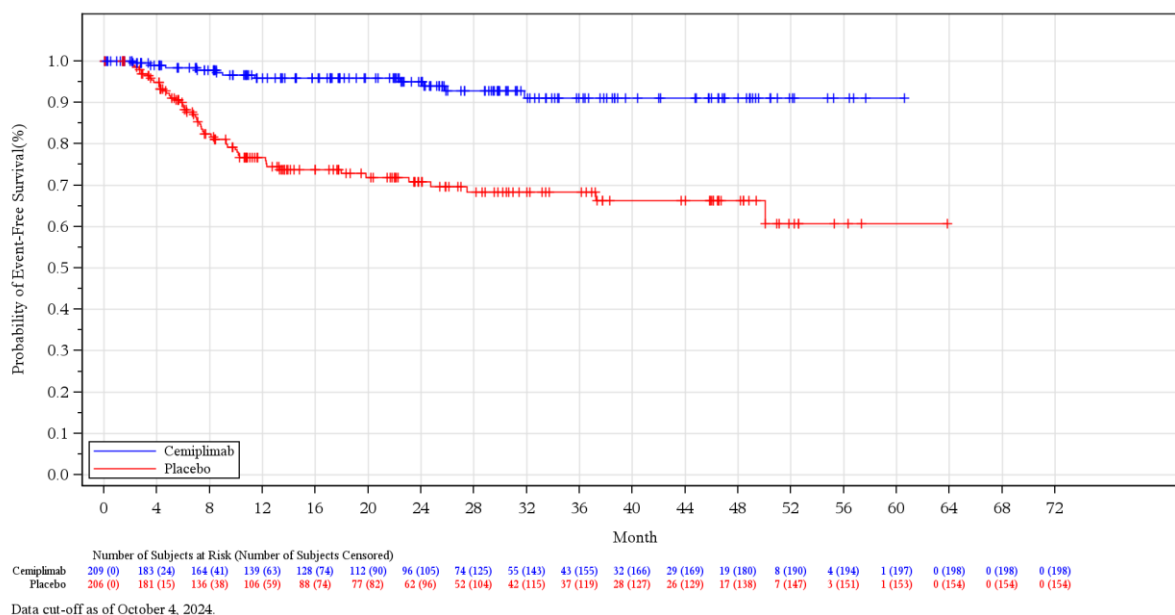


Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 werden die der Kaplan-Meier-Plots für das die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt. Es wird eine frühe (bereits ab 3 Monaten) und konstante Trennung der Kurven, insbesondere während der ersten 12 Monate, beobachtet.

Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a,b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{a, c} p-Wert ^d
1. Datenschnitt ^e	Ereignisse, n (%)	19 (9,1 %)	57 (27,7 %)	0,4861 0,285 [0,169; 0,480] < 0.0001
	Zensiert, n (%)	190 (90,9 %)	149 (72,3 %)	
	Q1 (95-%-KI), (Monate)	NR [NE; NE]	12,3 (7,6; 24,7)	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [49,4; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^f	Ereignisse, n (%)	24 (11,5 %)	66 (32,0 %)	0,0985 0,303 [0,190; 0,485] < 0.0001
	Zensiert, n (%)	185 (88,5 %)	140 (68,0 %)	
	Q1 [95-% KI], (Monate)	NR [51,5; NE]	12,2 [7,6; 23,1]	
	Median [95-% KI],	NR [NE; NE]	NR [50,1; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{a, b}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^{a, c} p-Wert ^d
	(Monate)			
	Q3 [95-% KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. b: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. c: Basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazard-Modell (Cemiplimab vs. Placebo). d: Zweiseitiger p-Wert aus dem stratifizierten Log-Rank-Test. e: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 f: Datenschnitt: vom 07. April 2025 Quelle: [43]				

Für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cemiplimab. Beim 1. Datenschnitt (04. Oktober 2024) wurden im Cemiplimab-Arm Ereignisse bei 19 Patienten (9,1 %) erfasst, während im zVT-Arm 57 Patienten (27,7 %) betroffen waren. Die Wahrscheinlichkeit, eine Folgetherapie zu benötigen, ist im Cemiplimab-Arm 71,5 % geringer als im zVT-Arm (HR (95-%-KI): 0,285 (0,169; 0,480); $p < 0,0001$).

Auch im 2. Datenschnitt (07. April 2025) blieb der Vorteil von Cemiplimab bestehen. Hier wurden im Cemiplimab-Arm Ereignisse bei 24 Patienten (11,5 %) berichtet, während im zVT-Arm 66 Patienten (32,0 %) betroffen waren (HR (95-%-KI): 0,303 (0,190; 0,485); $p < 0,0001$), was die signifikante Überlegenheit von Cemiplimab weiter untermauert. Die Wahrscheinlichkeit, eine Folgetherapie zu benötigen, ist im Cemiplimab-Arm 69,7% geringer als im zVT-Arm.

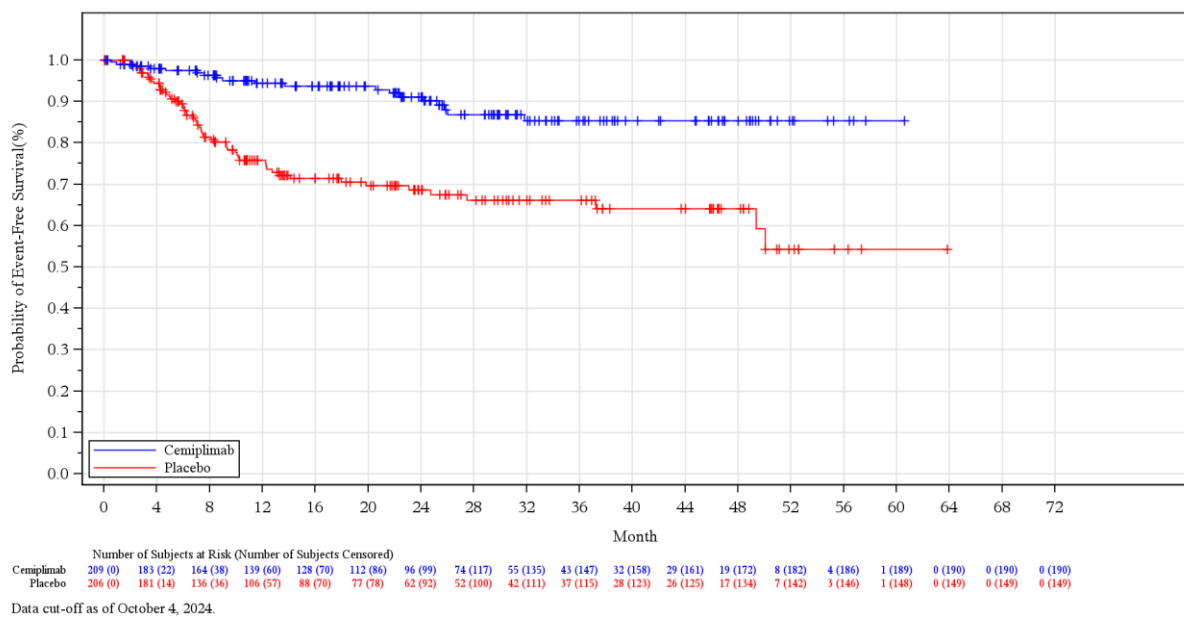


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1. Datenschnitt)

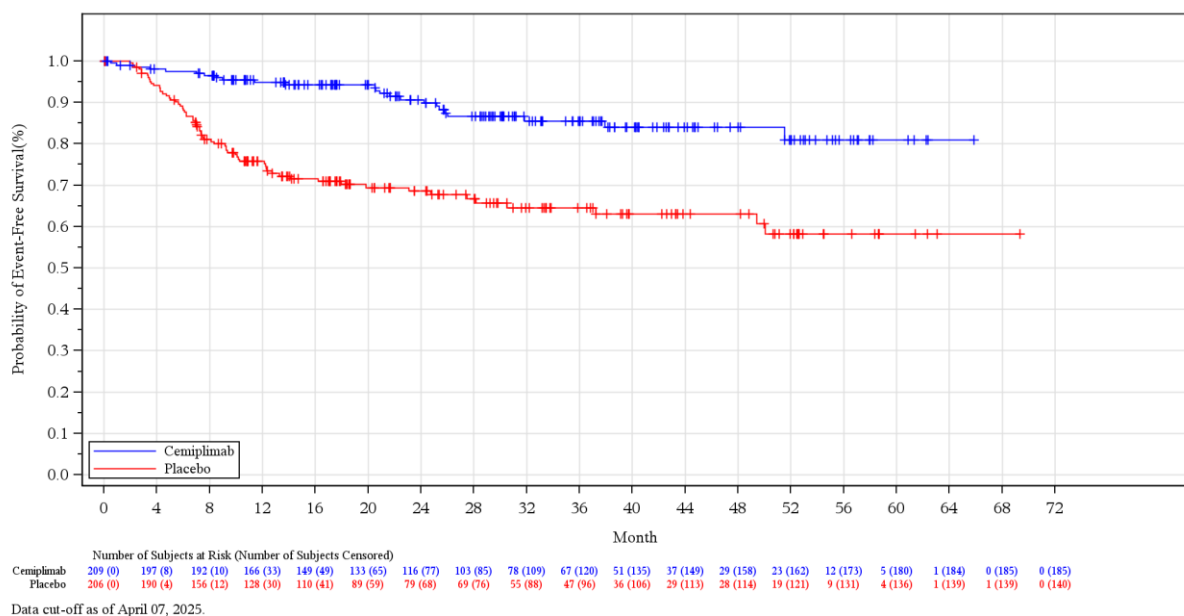


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2. Datenschnitt)

In Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 werden die Kaplan-Meier-Plots für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod dargestellt. Es wird eine frühe (bereits ab 3 Monaten) und konstante Trennung der Kurven – insbesondere während der ersten 12 Monate – beobachtet.

Ergänzende Übersicht der ersten Folgetherapien

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten Folgetherapien für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Übersicht der ersten Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 (1. Datenschnitt)

C-POST Parameter	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Total (N = 415)
Anzahl der Patienten mit Rezidiv (n (%))	18 (8,6 %)	61 (29,6 %)	79 (19,0 %)
Anzahl der Patienten mit Rezidiv, die eine Folgetherapie erhalten haben (n (%))	13 (6,2 %)	54 (26,2 %)	67 (16,1 %)
Operation (n (%))	4 (1,9 %)	11 (5,3 %)	15 (3,6 %)
Bestrahlung (n (%))	5 (2,4 %)	7 (3,4 %)	12 (2,9 %)
Systemische Therapie (n (%))	10 (4,8 %)	51 (24,8 %)	61 (14,7 %)
Anzahl der Patienten, die in Part 2 Cemiplimab erhalten haben (n (%))	3 (1,4 %)	46 (22,3 %)	49 (11,8 %)
Andere systemische Therapien (nicht in Part 2) (n (%))	8 (3,8 %)	12 (5,8 %)	20 (4,8 %)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [7]			

Tabelle 4-35: Übersicht der ersten Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 (2. Datenschnitt)

C-POST Parameter	Cemiplimab (N = 209)	Beobachtendes Abwarten (N = 206)	Total (N = 415)
Anzahl der Patienten mit Rezidiv (n (%))	22 (10,5 %)	64 (31,1 %)	86 (20,7 %)
Anzahl der Patienten mit Rezidiv, die eine Folgetherapie erhalten haben (n (%))	15 (7,2 %)	62 (30,1 %)	77 (18,6 %)
Operation (n (%))	4 (1,9 %)	13 (6,3 %)	17 (4,1 %)
Bestrahlung (n (%))	5 (2,4 %)	9 (4,4 %)	14 (3,4 %)
Systemische Therapie (n (%))	13 (6,2 %)	59 (28,6 %)	72 (17,3 %)
Anzahl der Patienten, die in Part 2 Cemiplimab erhalten haben (n (%))	3 (1,4 %)	51 (24,8 %)	54 (13,0 %)
Andere systemische Therapien (nicht in Part 2) (n (%))	11 (5,3 %)	16 (7,8 %)	27 (6,5 %)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [43]			

Das Auftreten von Rezidiven nach einer primären Therapie beim cSCC macht in der Regel die Einleitung einer weiteren Behandlung notwendig. Solche Folgetherapien bedeuten für die betroffenen Patienten häufig eine erhebliche körperliche und psychische Belastung, da sie mit zusätzlichen Nebenwirkungen verbunden sein können und der kurative Therapieansatz als gescheitert angesehen werden kann. Die Vermeidung von Rezidiven und die damit

einhergehende Vermeidung belastender Folgebehandlungen stellt daher ein zentrales Therapieziel beim cSCC dar.

Patienten, die nach einer kurativen Erstbehandlung ein Rezidiv entwickeln, bilden ein heterogenes Kollektiv. Die Auswahl einer geeigneten Folgetherapie erfolgt individuell durch den behandelnden Arzt in enger Abstimmung mit dem Patienten. Dabei spielen das Muster des Rezidivs, das Ausmaß der Tumorausbreitung sowie die persönliche Situation der betroffenen Person eine entscheidende Rolle. Eine standardisierte Behandlung für alle Patienten in dieser Situation ist aufgrund der Heterogenität des Krankheitsverlaufs nicht möglich.

Im Falle eines Auftretens eines Rezidivs wurden die Patienten gemäß der relevanten Leitlinien bzw. klinischen Praxis behandelt [2; 7; 9; 10; 17; 19]. Im unverblindeten, optionalen Part 2 der C-POST Studie können Patienten, die in Part 1 dem zVT-Arm zugeteilt waren in Part 2 eine Behandlung mit Cemiplimab nach Auftreten eines Rezidivs erhalten. Patienten, die in Part 1 dem Cemiplimab-Arm zugeteilt waren, können nach Auftreten eines Rezidivs erneut Cemiplimab in Part 2 erhalten, sofern die Behandlung mit Cemiplimab vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde.

Insgesamt traten zum 1. Datenschnitt bei 18 (8,6 %) Patienten im Cemiplimab-Arm und 61 (29,6 %) Patienten im zVT-Arm Rezidive auf [22]. Zum 2. Datenschnitt traten bei 22 (10,5 %) Patienten im Cemiplimab-Arm und 64 (31,1 %) Patienten im zVT-Arm Rezidive auf.

Der Anteil an Patienten zum 2. Datenschnitt, die im Laufe ihrer weiteren Erkrankung nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 der Studie eine Folgetherapie erhielten, lag bei 15 (7,2 %) Patienten im Cemiplimab-Arm und 62 (30,1 %) Patienten im zVT-Arm. Die häufigste eingesetzte Folgetherapie beim Rezidiv war die systemische Therapie mit Cemiplimab – gefolgt von Operation und Bestrahlung. Es wurden 4 (1,9 %) Patienten unter Cemiplimab und 13 (6,3 %) Patienten unter der zVT operiert. 5 (2,4 %) der Patienten im Cemiplimab-Arm sowie 9 (4,4 %) der Patienten im zVT-Arm erhielten eine Bestrahlung als Folgetherapie. Eine nachfolgende systemische Behandlung erhielten 13 (6,2 %) der Patienten im Cemiplimab-Arm und 59 (28,6 %) der Patienten im zVT-Arm (Tabelle 4-35). Der Großteil der Patienten im zVT-Arm erhielt nach Auftreten eines Rezidivs in Part 2 als Folgetherapie Cemiplimab.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren

Studie	Operationalisierung
C-POST	Die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren für jeden Patienten wurde von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten primären Endpunktereignisses oder dem Studienende erfasst. Der geschätzte Zeitraum für die Bewertung dieses Endpunkts beträgt bis zu 54 Monate [6]. Beim cSCC treten Metastasen am häufigsten in den Lymphknoten und der Lunge auf [44]. Neue cSCC-Läsionen der Haut sind in der Regel keine metastasierten Läsionen. Abgesehen von seltenen Ausnahmen handelt es sich bei neuen cSCC-Läsionen in der Haut um neue Primärtumoren, die häufig auf eine Feldkanzerisierung durch chronische UV-vermittelte Hautschäden zurückzuführen sind [45]. In einer früheren randomisierten Studie bei fortgeschrittenem cSCC wurden rezidivierende Hauttumore und Sekundärtumoren als unterschiedliche Entitäten erkannt [15]. In der C-POST-Studie handelt es sich bei Sekundärtumoren um nicht-metastatische cSCC-Läsionen in der Haut, die im Rahmen der klinischen Routinepraxis durch eine lokale Multimodale Therapie behandelt werden können. Jedoch kann unter zwei Bedingungen eine neue Hautläsion bei einem Patienten mit cSCC eine metastasierende Erkrankung darstellen: • EDM, definiert als Fernläsion(en) in der Dermis ohne epidermale Beteiligung [46; 47]. Zwar sind EDM in der Literatur zu Melanomen gut beschrieben, allerdings wäre dies ein höchst untypisches Rezidivmuster bei Patienten mit cSCC. EDM können jedoch auch bei Patienten mit cSCC auftreten, da kutane Metastasen von Plattenepithelkarzinomen, die in inneren Organen auftreten, bereits beschrieben wurden [48; 49]. Im Falle einer neuen, größenprogredienten cSCC-Läsion, die sowohl die Dermis als auch die Epidermis betrifft, die für eine lokale Therapie nicht geeignet ist und eine neue systemische Therapie erfordert, sollte dies als EDM und nicht als Sekundärtumor gewertet werden. • ITM werden als kutane Knoten definiert, die sich vom Primärtumor unterscheiden und proximal von der regionären Lymphknotenstation auftreten [50]. Es handelt sich jedoch nicht bei allen cSCC-Läsionen, die in der Haut proximal des ersten Lymphknotenbeckens auftreten, um ITMs. Aufgrund von UV-Licht-bedingten Schäden bei chronischer Sonneneinstrahlung auf die Haut können neue cSCC entstehen und Sekundärtumoren darstellen. Die Entscheidung, ob eine solche Läsion als Sekundärtumor oder ITM bezeichnet wird, basiert auf dem klinischen und histopathologischen Gesamtbild der Läsion. Bei den ITMs handelt es sich meist um subkutane oder dermale Knoten, die auch exophytisch wachsen können [51]. Der Prüfarzt gibt in den Quellendokumenten und auf der case report form die Bezeichnung eines neuen cSCC-Tumors der Haut als ITM oder Sekundärtumor an. In dieser Studie wird eine neue cSCC-Läsion, die während des Studienzeitraums auf der Haut auftritt, als Sekundärtumor klassifiziert, wenn die Läsion <u>keine</u> ITM oder EDM darstellt. Sekundäre cSCC-Tumoren werden nicht als Ereignisse für DFS gezählt. Sekundäre cSCC-Tumoren, die während des Studienzeitraums auftreten, sollten mit einer Operation oder einer anderen zugelassenen lokalen Methode behandelt werden. Erlaubte, nicht-chirurgische lokale Therapiemodalitäten für Sekundärtumoren in dieser Studie sind: topisch angewandtes 5-Fluorouracil, topisch angewandtes Imiquimod und photodynamische Therapie

Studie	Operationalisierung
	mit topische angewandter Aminolävlinsäure oder Methylaminolevulinat [45]. Rezidive und Fernmetastasen werden grundsätzlich als patientenrelevante Ereignisse angesehen [3]. Erhebung Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren: Rate der jährlichen Sekundärtumoren • Anzahl der Patienten mit mindestens einem Sekundärtumor Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Anzahl der Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
1. Datenschnitt^b	31 (14,8 %)	37 (18,0 %)	0,84 [0,55; 1,29] 0,4245	0,796 [0,465; 1,362] 0,4051	-3,29 (-10,52; 3,95) 0,3730
2. Datenschnitt^c	37 (17,7 %)	42 (20,4 %)	0,89 [0,61; 1,31] 0,5660	0,847 [0,510; 1,407] 0,5216	-2,68 (-10,46; 5,11) 0,5002
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt). b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 c: Datenschnitt: vom 07. April 2025 Quelle: [43]					

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – adjustierte jährliche Rate

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Rate Ratio ^a [95%-KI] p-Wert
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	
1. Datenschnitt ^b	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Sekundärtumor, n (%)	31 (14,8 %)	37 (18,0 %)	1,900 [1,002; 3,600] 0,0491
	Adjustierte jährliche Rate (KI)	0,633 [0,361; 1,110]	1,202 [0,592; 2,442]	
2. Datenschnitt ^c	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Sekundärtumor, n (%)	37 (17,7 %)	42 (20,4 %)	1,661 [0,950; 2,904] 0,0748
	Adjustierte jährliche Rate	0,594 [0,354; 0,997]	0,987 [0,522; 1,867]	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Abgeleitet unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit der Gesamtzahl der Sekundärtumoren während des Studienzeitraums als Antwortvariablen, unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe, der anatomischen Region des resezierten Hochrisiko-Tumors (HN vs. non-HN) sowie der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) als Kovariaten und der logarithmierten standardisierten Beobachtungsdauer als Offset-Variable.

b: Datenschnitt vom 04. Oktober 2024

c: Datenschnitt: vom 07. April 2025

Quelle: [43]

Durch die adjuvante Gabe von Cemiplimab konnte die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren im 1. Datenschnitt statistisch signifikant gesenkt werden. Es traten unter Cemiplimab bei 31 Patienten (14,8 %) Sekundärtumoren auf, wohingegen im zVT-Arm bei 37 Patienten (18,0 %) Sekundärtumoren berichtet wurden, was in einer um ca. halbierten Auftretenshäufigkeit resultierte (Rate Ratio [95%-KI]: 1,900 [1,002; 3,600]; p = 0,0491). Im 2. Datenschnitt zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Cemiplimab in derselben Effektrichtung wie zum 1. Datenschnitt. Im Cemiplimab-Arm traten bei 37 Patienten (17,7 %) Sekundärtumoren auf und bei 42 Patienten (20,4 %) im zVT-Arm. Die mediane Zeit bis zu einem Sekundärtumor war sowohl für den Cemiplimab-Arm, sowie den zVT-Arm noch nicht erreicht (Tabelle 4-39).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse

durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

Tabelle 4-40: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
C-POST	Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebspatienten bewertet. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sich auf fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und fünf Einzelitems, sowie auf eine Skala zum globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (GHS/QoL) und finanzielle Schwierigkeiten verteilen. Zur Beurteilung der Morbidität werden die Symptomskalen und Einzelitems ausgewertet: • Ermüdung (3 Items) • Übelkeit und Erbrechen (2 Items) • Schmerz (2 Items) • Dyspnoe (1 Item) • Schlaflosigkeit (1 Item) • Appetitverlust (1 Item) • Verstopfung (1 Item) • Diarrhö (1 Item) • Finanzielle Schwierigkeiten (1 Item) Erhebung Die EORTC QLQ-C30 sollte vor der Infusion zu Beginn (Tag 1 des Zyklus 1), zu den nachfolgenden Besuchen neuer Behandlungszyklen (Tag 1 der Zyklen 2 bis 4) und zu jeder Visite in der Nachbeobachtung erhoben werden. Die Erhebung erfolgt während geplanter Visiten durch das Studienpersonal. Es wird die Zeit bis zur ersten und die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung erhoben. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zu ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung, die durch eine Verschlechterung bei der nachfolgenden Visite bestätigt wird. Wenn keine nachfolgende Bewertung bei nachfolgender Visite verfügbar ist, wird diese als Verschlechterung gewertet. Die minimal erforderliche Dauer zwischen den beiden aufeinanderfolgenden Visiten beträgt vier Wochen. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Folgende Analysen werden im Anhang dargestellt: • Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen • EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): Veränderung zu Baseline • Responder Analyse (Verbesserung und Verschlechterung von 10 Punkten)

• Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung • Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
Ermüdung				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	126 (60,3 %)	102 (49,5 %)	0,8047 1,10 [0,84; 1,43] 0,478
	Zensiert, n (%)	83 (39,7 %)	104 (50,5 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	2,86 [2,83; 2,92]	2,86 [2,83; 2,92]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	5,62 [5,55; 8,34]	8,31 [5,65; 8,41]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	22,74 [14,23; 40,31]	34,83 [11,40; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	136 (65,1 %)	111 (53,9 %)	0,8175 1,12 [0,87; 1,45] 0,351
	Zensiert, n (%)	73 (34,9 %)	95 (46,1 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	2,86 [2,83; 2,92]	2,86 [2,83; 2,92]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	5,65 [5,55; 8,31]	8,31 [5,72; 8,61]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	24,08 [14,23; 41,26]	NYR [13,86; NC]	
Übelkeit und Erbrechen				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	53 (25,4 %)	48 (23,3 %)	0,3220 0,85 [0,57; 1,26] 0,422
	Zensiert, n (%)	156 (74,6 %)	158 (76,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	14,06 [8,48; 21,59]	9,95 [5,55; 23,26]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [40,31; NE]	45,83 [30,75; NE]	
	Q3 [95-%-KI],	NR [NE; NE]	NR [45,83; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	(Monate)			
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	61 (29,2 %)	53 (25,7 %)	0,1991 0,91 [0,63; 1,32] 0,625
	Zensiert, n (%)	148 (70,8 %)	153 (74,3 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	14,06 [10,12; 21,22]	10,81 [5,65; 23,26]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NYR [40,31; NC]	48,82 [30,75; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Schmerz				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	108 (51,7 %)	92 (44,7 %)	0,0650 1,19 [0,90; 1,58] 0,221
	Zensiert, n (%)	101 (48,3 %)	114 (55,3 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,55 [2,92; 5,65]	3,48 [2,89; 5,62]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	10,64 [8,34; 14,09]	12,12 [8,38; 23,49]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	33,61 [21,68; NE]	46,16 [34,07; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	121 (57,9 %)	97 (47,1 %)	0,0358 1,24 [0,94; 1,62] 0,121
	Zensiert, n (%)	88 (42,1 %)	109 (52,9 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,02; 5,68]	3,48 [2,89; 5,62]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	10,64 [8,34; 13,67]	13,93 [9,72; 29,57]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	33,61 [23,72; NC]	49,74 [39,16; NC]	
Dyspnoe				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	78 (37,3 %)	61 (29,6 %)	0,1770
	Zensiert, n (%)	131 (62,7 %)	145 (70,4 %)	1,07

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	8,34 [5,62; 11,33]	8,31 [5,65; 10,64]	[0,76; 1,51] 0,687
	Median [95-%-KI], (Monate)	23,52 [17,77; 30,98]	28,55 [17,97; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	44,65 [33,91; NE]	NR [43,56; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	86 (41,1 %)	66 (32,0 %)	0,0977 1,08 [0,78; 1,50] 0,644
	Zensiert, n (%)	123 (58,9 %)	140 (68,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	8,54 [5,68; 12,52]	8,41 [6,24; 11,33]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	25,86 [21,22; 33,91]	33,61 [18,20; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [35,45; NC]	NYR [43,56; NC]	
Schlaflosigkeit				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	87 (41,6 %)	68 (33,0 %)	0,9368 1,15 [0,83; 1,59] 0,387
	Zensiert, n (%)	122 (58,4 %)	138 (67,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,25; 6,37]	5,68 [2,96; 8,31]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	14,23 [8,44; 31,38]	23,26 [14,59; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [38,70; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	91 (43,5 %)	79 (38,3 %)	0,6820 1,06 [0,78; 1,44] 0,699
	Zensiert, n (%)	118 (56,5 %)	127 (61,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,62 (5,29; 6,47]	5,68 [2,96; 8,34]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	14,98 [10,64; NC]	21,72 [14,55; 38,70]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Appetitverlust				

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	62 (29,7 %)	46 (22,3 %)	0,0703 1,15 [0,79; 1,69] 0,463
	Zensiert, n (%)	147 (70,3 %)	160 (77,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	10,68 [5,62; 14,23]	9,95 [5,59; 28,85]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	37,06 [22,51; NE]	NR [45,83; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	70 (33,5 %)	47 (22,8 %)	0,0366 1,28 [0,88; 1,86] 0,193
	Zensiert, n (%)	139 (66,5 %)	159 (77,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	9,07 [5,65; 14,42]	10,91 [5,62; 31,18]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NYR [24,08; NC]	NYR [45,83; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Verstopfung				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	64 (30,6 %)	60 (29,1 %)	0,6805 0,87 [0,61; 1,25] 0,460
	Zensiert, n (%)	145 (69,4 %)	146 (70,9 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	10,64 [5,78; 15,54]	8,51 [5,72; 10,81]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	43,96 [23,46; NE]	30,65 [21,82; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	71 (34,0 %)	68 (33,0 %)	0,9685 0,86 [0,62; 1,21] 0,397
	Zensiert, n (%)	138 (66,0 %)	138 (67,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	10,64 [7,85; 14,59]	8,61 [5,72; 11,07]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	43,96 [25,13; NC]	30,69 [22,34; 58,68]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	(Monate)			
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	58,68 [52,60; NC]	
Diarrhö				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	54 (25,8 %)	48 (23,3 %)	0,4269 0,92 [0,62; 1,36] 0,678
	Zensiert, n (%)	155 (74,2 %)	158 (76,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	10,64 [8,34; 21,39]	8,57 [5,68; 21,65]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NR [27,07; NE]	NR [28,81; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	60 (28,7 %)	52 (25,2 %)	0,4578 0,95 (0,65, 1,38) 0,793
	Zensiert, n (%)	149 (71,3 %)	154 (74,8 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	10,91 [8,34; 21,39]	10,84 [8,31; 22,21]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	62,26 [41,46; NC]	NYR [29,73; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	62,26 [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Finanzielle Schwierigkeiten				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	48 (23,0 %)	33 (16,0 %)	0,0937 1,26 [0,81; 1,97] 0,314
	Zensiert, n (%)	161 (77,0 %)	173 (84,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	14,09 [8,34; 25,63]	30,65 [8,51; NC]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NYR [34,37; NC]	NYR [NC; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	54 (25,8 %)	35 (17,0 %)	0,1506

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d} Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	
	Zensiert, n (%)	155 (74,2 %)	171 (83,0 %)	1,35 [0,88; 2,08] 0,165
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	16,33 [8,41; 29,73]	30,65 [10,64; NC]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	57,99 [57,99; NC]	NYR [NC; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [57,99; NC]	NYR [NC; NC]	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. b: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC. c: Die Analyse wurde exklusive dem Tod als Ereignis durchgeführt. d: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde. e: Stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals versus Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika versus Australien/Neuseeland versus Rest der Welt). f: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Regression-Modell, das nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals vs. Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) stratifiziert wurde. Behandlung wurde als Kovariate eingefügt. g: Datenschnitt: 04. Oktober 2024 h: Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]				

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 (exkl. Tod) zeigte sich in keiner der Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Cemiplimab-Arm und der zVT zum ersten (04. Oktober 2024) oder 2. Datenschnitt (07. April 2025) (Tabelle 4-42).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: EQ 5D-3L VAS – RCT

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ 5D-3L VAS

Studie	Operationalisierung
C-POST	Der EQ-5D-3L VAS besteht aus einer visuellen Skala zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Anhand der VAS bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes der Patienten wider. Erhebung Der EQ-5D-3L VAS sollte vor der Infusion zu Beginn (Tag 1 des Zyklus 1), zu den nachfolgenden Besuchen neuer Behandlungszyklen (Tag 1 der Zyklen 2 bis 4) und zu jeder Visite in der Nachbeobachtung erhoben werden. Die Erhebung erfolgt während geplanter Visiten durch das Studienpersonal. Es werden die Zeit bis zur ersten und die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung erhoben. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zu ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung, die durch eine Verschlechterung bei der nachfolgenden Visite bestätigt wird. Wenn keine nachfolgende Bewertung bei nachfolgender Visite verfügbar ist, wird diese als Verschlechterung gewertet. Die minimal erforderliche Dauer zwischen den beiden aufeinanderfolgenden Visiten beträgt vier Wochen. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – 7 Punkte • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – 15 % der Skala Folgende Analysen werden im Anhang dargestellt: • Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung – 7 Punkte • Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung – 15 % der Skala • EQ-5D-3L VAS: Veränderung zu Baseline • Responder-Analyse (Verbesserung und Verschlechterung von 7 Punkten) • Responder-Analyse (Verbesserung und Verschlechterung von 15 %); • Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-3L VAS Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – 7 Punkte • Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-3L VAS Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung – 15 % der Skala • Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-3L VAS Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung – 7 Punkte • Kaplan-Meier-Kurve für EQ-5D-3L VAS Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung – 15 % der Skala Statistik

Studie	Operationalisierung
	Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
	Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ 5D-3L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
	Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EQ 5D-3L VAS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ 5D-3L VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für EQ 5D-3L VAS Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
Verschlechterung = 7 Punkte				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	99 (47,4 %)	84 (40,8 %)	0,2385 1,14 [0,85; 1,54] 0,359
	Zensiert; N (%)	110 (52,6 %)	122 (59,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	3,25 [2,89; 5,59]	3,88 [2,89; 5,62]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	11,30 [8,34; 19,58]	13,90 [8,38; 23,95]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	37,06 [27,73; NE]	NR [38,90; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	114 (54,5 %)	91 (44,2 %)	0,1381 1,23 [0,93; 1,62] 0,144
	Zensiert; N (%)	95 (45,5 %)	115 (55,8 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	3,29 [2,89; 5,59]	5,09 [2,89; 5,65]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	11,27 [8,34; 16,59]	14,36 [9,82; 23,95]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	37,06 [28,85; NC]	NYR [NC; NC]	
Verschlechterung = 15 Punkte				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	71 (34,0 %)	57 (27,7 %)	0,1301 1,19 [0,84; 1,69] 0,326
	Zensiert; N (%)	138 (66,0 %)	149 (72,3 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	8,34 [5,59; 10,68]	8,31 [5,55; 9,95]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	28,85 [17,87; NE]	NR [22,21; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	(Monate)			
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	84 (40,2 %)	62 (30,1 %)	0,1102 1,30 [0,93; 1,81] 0,116
	Zensiert; N (%)	125 (59,8 %)	144 (69,9 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	8,34 (5,59; 10,68)	8,38 (5,59; 13,54)	
	Median [95-%-KI], (Monate)	28,85 (17,87; 37,06)	38,90 (22,21; NC)	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR (NC; NC)	NYR (NC; NC)	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.

b: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC.

c: Die Analyse wurde exklusive dem Tod als Ereignis durchgeführt.

d: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.

e: Stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumor (Kopf-Hals versus Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika versus Australien/Neuseeland versus Rest der Welt).

f: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Regression-Modell, das nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals vs. Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) stratifiziert wurde. Behandlung wurde als Kovariate eingefügt.

g: Datenschnitt: 04. Oktober 2024

h: Datenschnitt: 07. April 2025

Quelle: [43]

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 7 und 15 Punkten der EQ 5D-3L VAS (exkl. Tod) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Cemiplimab Arm und der zVT zum ersten (04. Oktober 2024) oder 2. Datenschnitt (07. April 2025) (Tabelle 4-45).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – RCT

Tabelle 4-46: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

Studie	Operationalisierung
C-POST	Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebspatienten bewertet. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Fragen, die sich auf fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen und fünf Einzelitems, sowie auf eine Skala zum GHS/QoL und finanzielle Schwierigkeiten (nicht erhoben in dem vorliegenden Anwendungsgebiet) verteilen. Zur Beurteilung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Skala zum GHS/QoL und die Funktionsskalen ausgewertet. • Globale Gesundheitsstatus/Lebensqualität (GHS/QoL) (2 Items) • Funktionsskalen: ○ Körperliche Funktion (5 Items) ○ Rollenfunktion (2 Items) ○ Emotionale Funktion (4 Items) ○ Kognitive Funktion (2 Items) ○ Soziale Funktion (2 Items) Erhebung Die EORTC QLQ-C30 sollte vor der Infusion zu Beginn (Tag 1 des Zyklus 1), zu den nachfolgenden Besuchen neuer Behandlungszyklen (Tag 1 der Zyklen 2 bis 4) und zu jeder Visite in der Nachbeobachtung erhoben werden. Die Erhebung erfolgt während geplanter Visiten durch das Studienpersonal. Es werden die Zeit bis zur ersten und die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung erhoben. Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zu ersten Verschlechterung. Die Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung ist definiert als die Zeitdauer von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Verschlechterung, die durch eine Verschlechterung bei der nachfolgenden Visite bestätigt wird. Wenn keine nachfolgende Bewertung bei nachfolgender Visite verfügbar ist, wird diese als Verschlechterung gewertet. Die minimal erforderliche Dauer zwischen den beiden aufeinanderfolgenden Visiten beträgt vier Wochen. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: • Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Folgende Analysen werden im Anhang dargestellt: • Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen • Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Studie	Operationalisierung
	- Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur bestätigten klinisch relevanten Verschlechterung - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen): Veränderung zu Baseline - Responder-Analyse (Verbesserung und Verschlechterung von 10 Punkten) Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Die kumulative Anzahl zensierter Patienten enthält alle zensierten Patienten mit Zensierungszeitpunkt $t < T$. Für die Auswertung wurde die FAS-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
Globaler Gesundheitszustand				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	97 (46,4 %)	80 (38,8 %)	0,0937 1,09 [0,81; 1,47] 0,575
	Zensiert; N (%)	112 (53,6 %)	126 (61,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,71; 5,75]	5,52 [2,89; 5,65]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	13,83 [8,48; 25,30]	18,60 [8,41; 45,83]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [35,98; NE]	50,92 [45,83; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	105 (50,2 %)	87 (42,2 %)	0,0901 1,11 [0,83; 1,48] 0,469
	Zensiert; N (%)	104 (49,8 %)	119 (57,8 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,62 [5,29; 5,98]	5,55 [2,92; 6,11]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	14,59 [10,64; 29,31]	22,21 [8,61; 45,83]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [35,98; NC]	NYR [49,05; NC]	
Körperliche Funktion				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	79 (37,8 %)	69 (33,5 %)	0,3225 0,94 [0,68; 1,31] 0,729
	Zensiert; N (%)	130 (62,2 %)	137 (66,5 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	6,97 [3,94; 8,54]	5,72 [3,88; 8,38]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	21,68 [16,39; 39,82]	18,46 [13,44; NE]	

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	89 (42,6 %)	72 (35,0 %)	0,1504 1,03 [0,76; 1,42] 0,834
	Zensiert; N (%)	120 (57,4 %)	134 (65,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,68 [5,55; 8,44]	5,75 [5,55; 8,38]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	21,68 [17,58; 39,82]	34,83 [14,85; NC]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Rollenfunktion				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	105 (50,2 %)	83 (40,3 %)	0,1461 1,10 [0,82; 1,47] 0,542
	Zensiert; N (%)	104 (49,8 %)	123 (59,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,55 [2,92; 5,59]	4,27 [2,89; 5,62]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	10,84 [8,38; 14,23]	11,33 [8,41; 25,69]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	34,66 [22,74; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	118 (56,5 %)	89 (43,2 %)	0,0589 1,17 [0,89; 1,55] 0,264
	Zensiert; N (%)	91 (43,5 %)	117 (56,8 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,55 [2,99; 5,59]	5,52 [2,89; 5,65]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	10,84 [8,34; 14,75]	14,39 [9,69; 25,69]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	35,45 [23,03; NC]	NYR [NC; NC]	
Emotionale Funktion				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	77 (36,8 %)	71 (34,5 %)	0,3041
	Zensiert; N (%)	132 (63,2 %)	135 (65,5 %)	0,95

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,68 [5,29; 8,44]	5,65 [5,55; 8,31]	[0,69; 1,32] 0,766
	Median [95-%-KI], (Monate)	25,63 [14,23; NE]	22,21 [11,43; NE]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NR [NE; NE]	NR [NE; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	87 (41,6 %)	80 (38,8 %)	0,7259 0,96 [0,70; 1,30] 0,785
	Zensiert; N (%)	122 (58,4 %)	126 (61,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,91 [5,55; 8,44]	5,65 [5,55; 8,31]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	25,63 [14,98; NC]	22,47 [13,54; 48,82]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NYR [NC; NC]	NYR [NC; NC]	
Kognitive Funktion				
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	95 (45,5 %)	84 (40,8 %)	0,9604 0,91 [0,67; 1,22] 0,539
	Zensiert; N (%)	114 (54,5 %)	122 (59,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,02; 6,97]	5,55 [2,89; 5,78]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	13,90 [10,32; 22,47]	13,50 [9,33; 21,68]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,03 [31,77; NE]	51,12 [25,69; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	107 (51,2 %)	94 (45,6 %)	0,9078 0,94 [0,71; 1,25] 0,699
	Zensiert; N (%)	102 (48,8 %)	112 (54,4 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,02; 7,85]	5,55 [2,89; 6,11]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	13,90 [10,78; 18,40]	13,93 [10,18; 22,21]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,03 [35,84; NC]	51,12 [29,73; NC]	
Soziale Funktion				

C-POST FAS-Population Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
1. Datenschnitt ^g	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	93 (44,5 %)	79 (38,3 %)	0,0530 0,98 [0,72; 1,33] 0,898
	Zensiert; N (%)	116 (55,5 %)	127 (61,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [3,78; 5,98]	5,55 [2,89; 5,62]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	14,32 [10,48; 25,13]	13,73 [8,41; 25,86]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,95 [40,31; NE]	NR [45,83; NE]	
2. Datenschnitt ^h	Patienten mit Verschlechterung; N (%)	105 (50,2 %)	84 (40,8 %)	0,0198 1,04 [0,78; 1,38] 0,802
	Zensiert; N (%)	104 (49,8 %)	122 (59,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,59 [4,44; 6,24]	5,55 [2,89; 5,65]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	15,38 [10,81; 25,63]	17,77 [10,68; 45,83]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,95 [39,49; NC]	NYR [NC; NC]	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.

b: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC.

c: Die Analyse wurde exklusive dem Tod als Ereignis durchgeführt.

d: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.

e: Stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals versus Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika versus Australien/Neuseeland versus Rest der Welt).

f: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Regression-Modell, das nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals vs. Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) stratifiziert wurde. Behandlung wurde als Kovariate eingefügt.

g: Datenschnitt: 04. Oktober 2024

h: Datenschnitt: 07. April 2025

Quelle: [43]

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der EORTC QLQ-C30 (exkl. Tod) zeigte sich beim Globalen Gesundheitsstatus und in keiner der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Cemiplimab-Arm und der zVT zum ersten (04. Oktober 2024) oder 2. Datenschnitt (07. April 2025) (Tabelle 4-48).

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit/Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
C-POST	Als UE galt jegliches unerwünschte medizinische Ereignis, welches während der gesamten klinischen Studie auftrat oder sich verschlechterte. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Ein UE konnte demzufolge jegliches unangenehme und ungewollte körperliche Anzeichen, Symptom oder auch ein Laborparameter sein, welches während der Studie auftrat oder sich verschlechterte, unabhängig davon, ob dies mit der Studienmedikation in Verbindung gebracht werden konnte. Schweregrade gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 1 – 5 wurden erhoben. Erhebung UE jeglicher Art wurden kontinuierlich erhoben. Die Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit/Sicherheit ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zur letzten Dosis des Studienmedikaments plus 90 Tage oder bis zu Vortag, bevor die Patienten die erste Dosis Cemiplimab in Part 2 oder eine andere systemische Therapie erhalten, je nachdem, was zuerst eintritt. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: 1. Datenschnitt: 04. Oktober 2024 (Anhang 4-G) 2. Datenschnitt: 07. April 2025 Folgende Analysen werden im Dossier dargestellt: Jegliche UE: • Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einem UE • Gesamtzahl der Patienten mit jeglichem UE, analysiert nach SOC und PT (alle SOC/PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten) Schwere UE (Schweregrad ≥ 3) : • Gesamtzahl der Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3) • Gesamtzahl der Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3), analysiert nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) SUE: • Gesamtzahl der Patienten mit SUE • Gesamtzahl der Patienten mit SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm) UE, die zu Therapieabbruch führten: • Gesamtzahl der Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch führte • Deskriptive Darstellung dieser UE nach SOC und PT Statistik Hinweise zur statistischen Methodik finden sich unter der jeweiligen Tabelle. Für die Auswertung wurde die Safety-Population herangezogen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C-POST	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der C-POST-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie. Prüffärzte, Studienpersonal und der Sponsor blieben über den gesamten Zeitraum der RCT-Phase verblindet. Für die Analyse des Endpunktes Verträglichkeit/Sicherheit ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Sicherheit: Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit/Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST Safety-Population Parameter	Cemiplimab (N = 205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N = 204)
Behandlungsdauer (Wochen) ^b		
n	205	204
Mittelwert (SD)	48,8 (13,52)	46,2 (15,03)
Median	55,0	55,0
Q1 : Q3	49,0 : 55,1	37,1 : 55,1
Min : Max	4 : 59	8 : 58
p-Wert	0,0660	
a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. b: Die Dauer der Behandlung (in Wochen) wurde wie folgt berechnet: (Datum des Behandlungsendes - Datum der ersten Dosis + 1) / 7. Das Behandlungsende wurde als Minimum abgeleitet von (Datum der letzten Dosis + 90 Tage, Datum der 1. Dosis von Cemiplimab in Part 2 – 1 Tag, Beginn der neuen Krebstherapie – 1 Tag, Todesdatum, Datenschnitt). In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]		

Die mediane Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit betrug zum 2. Datenschnitt 55 Wochen in beiden Armen und ist somit vergleichbar.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

C-POST Safety Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Patienten mit mindestens einem UE	191 (93,2 %)	185 (90,7 %)	1,03 [0,98; 1,07] 0,2708	1,380 [0,657; 2,898] 0,3944	2,37 [-1,82; 6,56] 0,2674
Patienten mit mindestens einem schweren UE (Schweregrad ≥ 3)	52 (25,4 %)	33 (16,2 %)	1,50 [1,02; 2,22] 0,0419	1,711 [1,043; 2,805] 0,0334	8,86 [1,12; 16,59] 0,0249
Patienten mit mindestens einem SUE	38 (18,5 %)	21 (10,3 %)	1,78 [1,08; 2,92] 0,0239	1,961 [1,100; 3,497] 0,0226	7,91 [1,08; 14,74] 0,0233
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	20 (9,8 %)	4 (2,0 %)	4,93 [1,70; 14,25] 0,0033	5,388 [1,796; 16,162] 0,0027	8,35 [1,85; 14,85] 0,0120
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. OR, RR; ARD wurden mittels logistischer Regression ermittelt, unter Anpassung an die folgenden Stratifizierungsfaktoren: Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/ Neuseeland vs. Rest der Welt). a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]					

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 unerwünschte Ereignisse (UE) im Vergleich zu einer nicht aktiv behandelten Kontrollgruppe in einer erhöhten Anzahl auftreten.

Für Patienten mit mindestens einem schweren UE (Schweregrad ≥ 3) besteht im 2. Datenschnitt (07. April 2025) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Cemiplimab gegenüber der zVT.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind (2. Datenschnitt)

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Anzahl der Patienten mit mindestens einem solchen UE	191 (93,2 %)	185 (90,7 %)	1,03 [0,98; 1,07] 0,2708	1,380 [0,657; 2,898] 0,3944	2,37 [-1,82; 6,56] 0,2674
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	115 (56,1 %)	87 (42,6 %)	1,32 [1,08; 1,60] 0,0063	1,755 [1,178; 2,614] 0,0058	13,70 [4,12; 23,28] 0,0052
Ausschlag (PT)	37 (18,0 %)	19 (9,3 %)	1,84 [1,10; 3,08] 0,0203	2,066 [1,131; 3,772] 0,0184	7,07 [0,64; 13,49] 0,0312
Pruritus (PT)	36 (17,6 %)	27 (13,2 %)	1,40 [0,88; 2,21] 0,1532	1,479 [0,854; 2,561] 0,1618	4,76 [-1,98; 11,51] 0,1659
Ausschlag makulo-papulös (PT)	25 (12,2 %)	12 (5,9 %)	2,03 [1,06; 3,89] 0,0332	2,284 [1,093; 4,772] 0,0282	7,08 [-1,59; 15,75] 0,1092
Aktinische Keratose	23 (11,2 %)	22 (10,8 %)	1,04 [0,59; 1,80] 0,9013	1,046 [0,560; 1,952] 0,8883	0,79 [-5,44; 7,03] 0,8028
Trockene Haut (PT)	9 (4,4 %)	5 (2,5 %)	1,83 [0,63;	1,880 [0,607;	1,61 [-5,30;

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
			5,31] 0,2683	5,827] 0,2731	8,52] 0,6470
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	93 (45,4 %)	84 (41,2 %)	1,11 [0,89; 1,38] 0,3539	1,157 [0,776; 1,725] 0,4724	3,16 [-6,39; 12,70] 0,5161
COVID-19 (PT)	16 (7,8 %)	18 (8,8 %)	0,85 [0,45; 1,62] 0,6163	0,834 [0,408; 1,704] 0,6179	-1,13 [-6,20; 3,93] 0,6599
Orale Candidose (PT)	9 (4,4 %)	6 (2,9 %)	1,53 [0,56; 4,16] 0,4069	1,576 [0,538; 4,617] 0,4061	1,58 [-4,38; 7,54] 0,6020
Harnwegsinfektion (PT)	8 (3,9 %)	5 (2,5 %)	1,59 [0,52; 4,80] 0,4132	1,612 [0,514; 5,054] 0,4120	1,92 [-2,15; 5,98] 0,3547
Hautinfektion (PT)	6 (2,9 %)	12 (5,9 %)	0,50 [0,19; 1,29] 0,1526	0,480 [0,173; 1,332] 0,1584	-0,87 [-5,18; 3,43] 0,6908
Zellulitis (PT)	4 (2,0 %)	6 (2,9 %)	0,57 [0,18; 1,77] 0,3284	0,458 [0,110; 1,915] 0,2842	-0,85 [-5,32; 3,62] 0,7090
Infektion der oberen Atemwege (PT)	4 (2,0 %)	7 (3,4 %)	0,55 [0,16; 1,87] 0,3395	0,541 [0,154; 1,904] 0,3380	-2,30 [-7,72; 3,13] 0,4054
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	82 (40,0 %)	76 (37,3 %)	1,06 [0,83; 1,36] 0,6150	1,096 [0,733; 1,639] 0,6539	2,12 [-7,35; 11,59] 0,6595

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Ermüdung (PT)	50 (24,4 %)	44 (21,6 %)	1,12 [0,79; 1,59] 0,5115	1,121 [0,698; 1,799] 0,6364	1,20 [-6,65; 9,06] 0,7636
Ödem peripher (PT)	12 (5,9 %)	6 (2,9 %)	1,82 [0,70; 4,74] 0,2218	1,847 [0,668; 5,106] 0,2364	1,53 [-2,22; 5,28] 0,4242
Asthenie (PT)	11 (5,4 %)	8 (3,9 %)	1,47 [0,62; 3,48] 0,3852	1,532 [0,578; 4,059] 0,3904	1,80 [-8,03; 11,62] 0,7197
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	75 (36,6 %)	75 (36,8 %)	0,99 [0,77; 1,27] 0,9122	0,967 [0,640; 1,459] 0,8709	-0,78 [-9,96; 8,40] 0,8670
Diarrhö (PT)	32 (15,6 %)	41 (20,1 %)	0,76 [0,50; 1,15] 0,1965	0,719 [0,428; 1,208] 0,2117	-3,52 [- 10,69; 3,65] 0,3352
Übelkeit (PT)	16 (7,8 %)	15 (7,4 %)	1,02 [0,52; 1,98] 0,9567	0,944 [0,445; 2,002] 0,8812	-2,83 [-7,43; 1,77] 0,2270
Obstipation (PT)	14 (6,8 %)	17 (8,3 %)	0,79 [0,40; 1,56] 0,4917	0,778 [0,369; 1,641] 0,5089	-0,60 [-5,46; 4,26] 0,8078
Mundtrockenheit (PT)	14 (6,8 %)	8 (3,9 %)	1,64 [0,71; 3,83] 0,2482	1,676 [0,678; 4,145] 0,2626	1,65 [-2,54; 5,84] 0,4397
Erbrechen (PT)	7 (3,4 %)	7 (3,4 %)	0,98 [0,35;	0,968 [0,330;	-1,89 [-8,20;

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
			2,75] 0,9660	2,843] 0,9527	4,43] 0,5575
Abdominalschmerz (PT)	6 (2,9 %)	6 (2,9 %)	0,96 [0,31; 2,96] 0,9499	0,967 [0,303; 3,084] 0,9552	0,24 [-3,19; 3,67] 0,8898
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	65 (31,7 %)	57 (27,9 %)	1,12 [0,83; 1,50] 0,4545	1,198 [0,776; 1,849] 0,4137	3,82 [-4,99; 12,64] 0,3941
Arthralgie (PT)	27 (13,2 %)	27 (13,2 %)	1,00 [0,62; 1,62] 0,9978	1,003 [0,555; 1,813] 0,9928	0,09 [-5,61; 5,78] 0,9765
Rückenschmerzen (PT)	13 (6,3 %)	9 (4,4 %)	1,42 [0,62; 3,26] 0,4080	1,445 [0,600; 3,483] 0,4112	1,67 [-2,85; 6,18] 0,4684
Schmerz in einer Extremität (PT)	8 (3,9 %)	4 (2,0 %)	1,72 [0,52; 5,65] 0,3725	1,792 [0,521; 6,159] 0,3537	1,91 [-2,44; 6,26] 0,3879
Myalgie (PT)	6 (2,9 %)	8 (3,9 %)	0,73 [0,26; 2,09] 0,5624	0,724 [0,244; 2,148] 0,5601	-1,08 [-4,50; 2,34] 0,5346
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	49 (23,9 %)	55 (27,0 %)	0,88 [0,64; 1,22] 0,4448	0,845 [0,536; 1,334] 0,4689	-2,52 [- 10,72; 5,67] 0,5454
Bowen Krankheit (PT)	17 (8,3 %)	24 (11,8 %)	0,70 [0,39; 1,24] 0,2211	0,650 [0,331; 1,276] 0,2100	-2,42 [-6,88; 2,03] 0,2858

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Plattenepithelkarzinom der Haut (PT)	17 (8,3 %)	20 (9,8 %)	0,86 [0,47; 1,58] 0,6245	0,839 [0,421; 1,673] 0,6175	-0,99 [-6,69; 4,71] 0,7327
Basalzellkarzinom (PT)	14 (6,8 %)	18 (8,8 %)	0,80 [0,42; 1,55] 0,5101	0,788 [0,373; 1,665] 0,5316	-1,17 [-6,13; 3,79] 0,6428
Seborrhoische Keratose (PT)	8 (3,9 %)	3 (1,5 %)	2,61 [0,70; 9,77] 0,1530	2,719 [0,702; 10,533] 0,1474	3,45 [-2,74; 9,64] 0,2732
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	48 (23,4 %)	47 (23,0 %)	1,02 [0,72; 1,45] 0,9154	1,023 [0,643; 1,628] 0,9222	0,33 [-7,89; 8,54] 0,9376
Kopfschmerzen (PT)	14 (6,8 %)	18 (8,8 %)	0,76 [0,39; 1,50] 0,4321	0,738 [0,354; 1,538] 0,4165	-2,77 [-8,06; 2,52] 0,3042
Schwindelgefühl (PT)	8 (3,9 %)	8 (3,9 %)	0,89 [0,35; 2,27] 0,8050	0,829 [0,293; 2,343] 0,7231	-0,98 [-5,02; 3,07] 0,6350
Untersuchungen (SOC)	42 (20,5 %)	26 (12,7 %)	1,60 [1,02; 2,51] 0,0394	1,772 [1,033; 3,039] 0,0376	7,60 [0,47; 14,72] 0,0367
Alaninaminotransferase erhöht (PT)	12 (5,9 %)	4 (2,0 %)	2,97 [0,97; 9,08] 0,0569	3,110 [0,977; 9,900] 0,0547	4,02 [-0,44; 8,49] 0,0772
Aspartataminotransfera se erhöht (PT)	10 (4,9 %)	3 (1,5 %)	3,33 [0,92; 12,01] 0,0658	3,466 [0,932; 12,892] 0,0636	3,71 [-0,21; 7,64] 0,0638

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Gewicht erniedrigt (PT)	6 (2,9 %)	5 (2,5 %)	1,32 [0,41; 4,25] 0,6409	1,334 [0,396; 4,491] 0,6413	0,69 [-3,65; 5,04] 0,7540
Endokrine Erkrankungen (SOC)	37 (18,0 %)	10 (4,9 %)	3,69 [1,88; 7,24] 0,0002	4,288 [2,059; 8,932] 0,0001	13,00 [6,91; 19,09] < 0,0001
Hypothyreose (PT)	28 (13,7 %)	9 (4,4 %)	3,07 [1,48; 6,35] 0,0026	3,441 [1,568; 7,551] 0,0021	9,25 [2,81; 15,69] 0,0050
Hyperthyreose (PT)	12 (5,9 %)	2 (1,0 %)	5,84 [1,31; 25,93] 0,0205	6,146 [1,346; 28,067] 0,0192	4,95 [0,11; 9,80] 0,0450
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC)	33 (16,1 %)	28 (13,7 %)	1,17 [0,73; 1,86] 0,5155	1,187 [0,681; 2,067] 0,5441	0,85 [-6,03; 7,73] 0,8077
Husten (PT)	14 (6,8 %)	7 (3,4 %)	1,93 [0,79; 4,70] 0,1457	2,028 [0,791; 5,199] 0,1406	2,42 [-1,72; 6,56] 0,2513
Dyspnoe (PT)	7 (3,4 %)	5 (2,5 %)	1,30 [0,42; 4,02] 0,6515	1,297 [0,397; 4,244] 0,6663	-0,80 [-6,01; 4,42] 0,7642
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	32 (15,6 %)	28 (13,7 %)	1,15 [0,72; 1,83] 0,5541	1,176 [0,672; 2,057] 0,5690	1,60 [-4,77; 7,97] 0,6212
Sturz (PT)	11 (5,4 %)	6 (2,9 %)	1,83 [0,69;	1,903 [0,679;	2,52 [-4,11;

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
			4,83] 0,2216	5,337] 0,2204	9,15] 0,4555
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	31 (15,1 %)	17 (8,3 %)	1,82 [1,04; 3,18] 0,0354	1,995 [1,058; 3,763] 0,0330	6,92 [-0,24; 14,09] 0,0581
Appetit vermindert (PT)	8 (3,9 %)	5 (2,5 %)	1,50 [0,50; 4,48] 0,4688	1,518 [0,478; 4,820] 0,4778	0,60 [-4,46; 5,67] 0,8146
Gefäßerkrankungen (SOC)	22 (10,7 %)	19 (9,3 %)	1,13 [0,63; 2,00] 0,6873	1,081 [0,558; 2,093] 0,8169	-0,86 [-6,51; 4,80] 0,7660
Hypertonie (PT)	8 (3,9 %)	11 (5,4 %)	0,69 [0,28; 1,67] 0,4103	0,647 [0,249; 1,681] 0,3700	-2,86 [-8,56; 2,84] 0,3250
Lymphoedem (PT)	5 (2,4 %)	5 (2,5 %)	0,98 [0,28; 3,35] 0,9696	0,974 [0,275; 3,453] 0,9678	-0,33 [-5,53; 4,87] 0,9001
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	20 (9,8 %)	14 (6,9 %)	1,40 [0,73; 2,69] 0,3117	1,429 [0,692; 2,949] 0,3334	0,68 [-4,38; 5,74] 0,7910
Schlaflosigkeit (PT)	12 (5,9 %)	5 (2,5 %)	2,24 [0,80; 6,26] 0,1239	2,311 [0,789; 6,764] 0,1261	2,62 [-1,44; 6,68] 0,2054
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC)	19 (9,3 %)	19 (9,3 %)	1,06 [0,58; 1,93] 0,8553	1,071 [0,544; 2,109] 0,8433	0,57 [-6,33; 7,46] 0,8713

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	19 (9,3 %)	10 (4,9 %)	1,90 [0,91; 3,98] 0,0890	1,975 [0,886; 4,400] 0,0959	3,60 [-1,45; 8,64] 0,1622
Augenerkrankungen (SOC)	15 (7,3 %)	11 (5,4 %)	1,24 [0,59; 2,64] 0,5697	1,325 [0,584; 3,005] 0,5002	3,46 [-1,10; 8,01] 0,1369
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	13 (6,3 %)	12 (5,9 %)	1,00 [0,47; 2,16] 0,9912	1,014 [0,446; 2,305] 0,9727	0,52 [-3,90; 4,94] 0,8159
Anämie (PT)	4 (2,0 %)	7 (3,4 %)	0,50 [0,15; 1,66] 0,2544	0,465 [0,129; 1,669] 0,2395	-1,97 [-6,56; 2,62] 0,3983
Herzerkrankungen (SOC)	13 (6,3 %)	8 (3,9 %)	1,68 [0,71; 3,97] 0,2361	1,717 [0,690; 4,276] 0,2446	0,96 [-3,49; 5,42] 0,6711
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	11 (5,4 %)	2 (1,0 %)	5,71 [1,27; 25,55] 0,0229	5,971 [1,296; 27,504] 0,0220	5,00 [-2,26; 12,26] 0,1767

UE: unerwünschtes Ereignis. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA Version 27.0 kodiert.

Ein Patient wird nur einmal gezählt, auch bei mehrfachen Vorkommen innerhalb einer SOC/PT. Für SOC ist die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC sind die PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert.

Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz wurden aus einer logistischen Regression abgeleitet, adjustiert nach folgenden Stratifizierungsfaktoren: Hochrisiko-cSCC (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/ Neuseeland vs. Rest der Welt).

SOC und PT mit ≥ 10 % in einem Arm ODER Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT (jede Schwere), mit mindestens 10 Patienten mit dem jeweiligen UE und ≥ 1 % in einem Arm, werden dargestellt.

a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.

Datenschnitt: 07. April 2025

Quelle: [43]

Für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit UE nach SOC und PT bestand im 2. Datenschnitt (07. April 2025) ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Cemiplimab für die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Untersuchungen, Endokrine Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, sowie Leber- und Gallenerkrankungen. Statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Cemiplimab lagen für folgende PTs vor: Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Hypothyreose, und Hyperthyreose.

Für die weiteren SOC und PT lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) (Schweregrad ≥ 3) nach SOC und PT (2. Datenschnitt)

Safety Population	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	10 (4,9 %)	13 (6,4 %)	0,69 [0,31; 1,53] 0,3594	0,661 [0,277; 1,581] 0,3515	-2,20 [-6,45; 2,04] 0,3081
Gefäßerkrankungen (SOC)	6 (2,9 %)	4 (2,0 %)	1,27 [0,37; 4,42] 0,7058	1,263 [0,340; 4,685] 0,7265	-0,68 [-5,07; 3,72] 0,7615
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	3 (1,5 %)	10 (4,9 %)	0,30 [0,08; 1,09] 0,0675	0,290 [0,078; 1,080] 0,0650	-3,22 [-7,27; 0,83] 0,1190
UE: unerwünschtes Ereignis. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA Version 27.0 codiert. NCI-Schweregrade nach CTCAE Version 5 codiert. Ein Patient wird nur einmal gezählt, auch bei mehrfachen Vorkommen innerhalb einer SOC/PT. Für SOC ist die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC sind die PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz wurden aus einer logistischen Regression abgeleitet, adjustiert nach folgenden Stratifizierungsfaktoren: Hochrisiko-cSCC (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/ Neuseeland vs. Rest der Welt). a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]					

Die C-POST-Studie zeigt im 2. Datenschnitt (07. April 2025) für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit schweren UE (Schweregrad ≥ 3) als Gesamtrate einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Cemiplimab. Für die weiteren SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß [95%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)	RR	OR	ARD
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	10 (4,9 %)	10 (4,9 %)	0,89 [0,38; 2,08] 0,7871	0,894 [0,357; 2,240] 0,8105	-0,52 [-4,51; 3,47] 0,796 9
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Ein Patient wird nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse innerhalb einer SOC/PT auftreten. Für SOC wird die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC werden PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. RR, OR, ARD wurden mittels logistischer Regression ermittelt, unter Anpassung an die folgenden Stratifizierungsfaktoren: Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/ Neuseeland vs. Rest der Welt). a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]					

Im 2. Datenschnitt (07. April 2025) zeigte die C-POST-Studie für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit SUE einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten von Cemiplimab. Für die Ereignisse nach SOC und PT lagen keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede vor.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbrüche

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm	
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten ^a (N=204)
SOC PT		
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch	20 (9,8 %)	4 (2,0 %)

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt SOC PT	Behandlungsarm	
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten^a (N=204)
führte		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (2,0 %)	0
Immunvermittelte Dermatitis	1 (0,5%)	0
Pemphigoid	1 (0,5%)	0
Ausschlag	1 (0,5%)	0
Hautabszess	1 (0,5%)	0
Untersuchungen	3 (1,5 %)	0
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,5 %)	0
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (1,0 %)	0
Blutalkalische Phosphatase erhöht	2 (1,0 %)	0
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5 %)	0
Endokrine Erkrankungen	2 (1,0 %)	0
Nebennieren Insuffizienz	2 (1,0 %)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0 %)	0
Kolitis	1 (0,5 %)	0
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,5 %)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0 %)	1 (0,5 %)
Arthralgie	1 (0,5 %)	0
Myositis	1 (0,5 %)	0
Polychondritis	0	1 (0,5 %)
Herzerkrankungen	1 (0,5 %)	0
Myokarditis	1 (0,5 %)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5 %)	0
Ermüdung	1 (0,5 %)	0
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5 %)	0
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,5 %)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5 %)	0
Harnwegsinfektion	1 (0,5 %)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5 %)	0
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,5 %)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl.	1 (0,5 %)	3 (1,5 %)

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt SOC PT	Behandlungsarm	
	Cemiplimab (N=205)	Beobachtendes Abwarten^a (N=204)
Zysten und Polypen)		
Dedifferenziertes Liposarkom	1 (0,5 %)	0
Akute myeloische Leukämie	0	1 (0,5 %)
Hepatozelluläres Karzinom	0	1 (0,5 %)
Neubildung der Lunge bösartig	0	1 (0,5 %)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5 %)	0
Akute Nierenschädigung	1 (0,5 %)	0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. Ein Patient wird nur einmal gezählt, auch wenn mehrere Ereignisse innerhalb einer SOC/PT auftreten. Für SOC wird die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC werden PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt. Datenschnitt: 07. April 2025 Quelle: [43]		

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁸ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppenanalysen werden für die in der nachfolgenden Tabelle 4-57 dargestellten, potenziellen Effektmodifikatoren gemäß den Vorgaben des G-BA vorgelegt (siehe auch Abschnitt 4.2.5.5).

Gemäß den Anforderungen für Subgruppenanalysen (siehe 4.3.1.3.2) sind diese nur durchzuführen, wenn die resultierenden Subgruppenkategorien (unabhängig vom Behandlungsarm) jeweils mindestens 10 Patienten umfassen. Zudem sind Subgruppenanalysen für binäre Ereignisse je Subgruppenkategorie nur dann durchzuführen, wenn in mindestens einer der Subgruppen des Merkmals (unabhängig vom Behandlungsarm) mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

In der C-POST-Studie erfüllt die Subgruppe „CLL-Anamnese“ nicht die Kriterien zur Durchführung von Subgruppenanalysen und wird daher im Folgenden nicht dargestellt.

In dem vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für die Subgruppen für den 2. Datenschnitt (07. April 2025) dargestellt. Die Ergebnisse beider Datenschnitte können dem Anhang 4-G entnommen werden.

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

Tabelle 4-57: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Altersgruppe	Geschlecht	Geografische Region	Abstammung	Ethnie	ECOG PS	Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCC	Hochrisiko-Kategorie	CLL-Anamnese	PD-L1 Protein-expression	Dosierungsschema
Gesamt mortalität											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
DFS											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
Freiheit von lokoregionären Rezidiven											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
Freiheit von Fernrezidiven											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
EORTC QLQ-C30											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
EQ-5D-3L VAS											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
Sicherheit											
C-POST	•	•	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•
•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.											

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

Endpunkt Studie	Alters- gruppe	Geschlecht	Geo- grafische Region	Abstam- mung	Ethnie	ECOG PS	Anatomische Region des resezierten Hochrisiko- cSCC	Hochrisiko- Kategorie	CLL- Anamnese	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Quellen: [6; 14]											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-58 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-58: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für C-POST (2. Datenschnitt)

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko- cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko- Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Mortalität – FAS-Population										
Gesamtüberleben Time-to-Event	0,6130	NB	0,5503	NB	0,7108	0,3876	0,4991	0,2629	NB	NB
Gesamtüberleben (Binär)	0,5808	NB	0,1962	NB	0,6787	0,3622	0,6708	0,4061	NB	NB
Morbidität – FAS-Population										
DFS: Time-to- Event	0,6491	0,4059	0,6408	0,1279	0,8165	0,7057	0,4104	0,7176	0,5991	0,3961
DFS (binär)	0,6281	0,6001	0,4194	0,1486	0,8838	0,9332	0,7789	0,9657	0,4308	0,3885
Freiheit von Lokalrezidiv: Time-to-Event	0,7591	0,5917	0,1690	0,6751	0,9569	0,9660	0,0531	0,2182	NB	NB

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

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko -cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko -Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Freiheit von Lokalrezidiv (binär)	0,7552	0,6726	0,1006	0,7092	0,9846	0,8553	0,0595	0,3101	NB	NB
Freiheit von Fernrezidiv: Time-to-Event	0,9171	0,8014	0,2864	0,2036	0,7352	0,2351	0,6996	0,4082	NB	NB
Freiheit von Fernrezidiv (binär)	0,9538	0,9320	0,4464	0,2311	0,5842	0,2849	0,4818	0,4771	NB	NB
Zeit bis zur ersten Folgetherapie	0,6809	0,5535	0,3990	0,4624	0,6696	0,2862	0,1890	0,2059	NB	NB
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	0,7372	0,7355	0,3207	0,4118	0,8817	0,7928	0,7332	0,9398	NB	NB
Kumulative Auftretenshäufigk eit von Sekundärtumoren	0,8149	0,3892	0,3148	0,2082	NB	0,0008	0,8266	0,0499	NB	NB
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung										
Ermüdung	0,8019	0,4444	0,2844	0,7097	0,7298	0,1330	0,2367	0,9832	NB	NB

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

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko -cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko -Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Übelkeit und Erbrechen	0,3247	0,5800	0,0185	0,6337	0,9730	0,7481	0,1115	0,7758	NB	NB
Schmerz	0,3353	0,3400	0,2514	0,7523	0,7873	0,1137	0,9992	0,9929	NB	NB
Finanzielle Schwierigkeiten	0,5003	0,7343	0,8638	0,0564	0,7516	0,1158	0,2103	0,7185	0,5003	NB
Dyspnoe	0,0681	0,1370	0,6869	0,5002	0,4031	0,2724	0,9662	0,8161	NB	NB
Schlaflosigkeit	0,9858	0,6239	0,9601	0,0627	0,5904	0,8210	0,3357	0,3237	NB	NB
Appetitverlust	0,7556	0,6485	0,0870	0,5582	0,3113	0,6004	0,1298	0,4950	NB	NB
Verstopfung	0,4587	0,6065	0,1512	0,6070	0,4572	0,9624	0,8995	0,8779	NB	NB
Diarrhö	0,2514	0,4930	0,9274	0,1510	0,7359	0,3502	0,6387	0,3773	NB	NB
EQ 5D 3L VAS – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung										
Verschlechterung = 7	0,7235	0,6034	0,9875	0,0655	0,3474	0,3715	0,7158	0,3661	NB	NB
Verschlechterung = 15	0,5655	0,7403	0,8145	0,5328	0,2202	0,4116	0,9593	0,3025	NB	NB
Gesundheitsbezogene Lebensqualität										
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung										

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

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko -cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko -Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Globaler Gesundheitszustand	0,5843	0,3710	0,8286	0,2658	0,5795	0,3920	0,0832	0,9153	NB	NB
Körperliche Funktion	0,9267	0,8684	0,6234	0,8655	0,4155	0,2028	0,7226	0,5356	NB	NB
Rollenfunktion	0,7087	0,9225	0,5367	0,3477	0,6821	0,9928	0,2070	0,2414	NB	NB
Emotionale Funktion	0,1724	0,2948	0,6512	0,4683	0,2340	0,3440	0,7794	0,6120	NB	NB
Kognitive Funktion	0,7091	0,1345	0,6227	0,7899	0,9107	0,1101	0,8258	0,4483	NB	NB
Soziale Funktion	0,0118	0,0096	0,7565	0,281	0,8085	0,6623	0,7588	0,8752	NB	NB
Verträglichkeit/Sicherheit – Safety-Population										
Gesamtrate										
Patienten mit mindestens einem UE	1,0000	1,0000	0,4783	0,9486	0,7904	1,0000	1,0000	0,3553	1,0000	0,6604
Patienten mit mindestens einem schweren UE (Schweregrad ≥ 3)	0,5689	0,3825	0,9292	0,6447	0,9795	0,6556	0,4179	0,7554	0,9354	0,7851

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

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko -cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko -Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Patienten mit mindestens einem SUE	0,3619	0,4109	0,9695	0,9179	0,9528	0,9377	0,8394	0,8611	0,7806	0,2233
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führt	0,7864	NB	NB	NB	0,4175	0,4315	0,4184	0,6081	NB	0,7067
Gesamtrate UE nach SOC und PT ^a										
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0,2349	0,4581	0,4327	0,9774	0,3176	0,1124	0,9304	0,2545	0,1012	0,6015
Ausschlag (PT)	0,3881	0,6647	0,3654	0,5034	NB	0,2473	0,5149	0,6693	0,7951	0,5580
Ausschlag makulo-papulös (PT)	0,2339	NB	0,5164	0,1897	NB	0,9662	0,3038	0,7947	0,1379	0,9842
Endokrine Erkrankungen (SOC)	0,6086	0,3111	0,2121	0,7067	0,9768	0,7356	0,5405	0,6535	0,0404	0,5203
Hypothyreose (PT)	0,6127	0,8249	0,2125	0,3317	0,7638	0,9648	0,7064	0,4705	0,0708	0,6244

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

Endpunkt C-POST	Alters- gruppe 1	Alters- gruppe 2	Geschlecht	Geo- grafische Region	Ethnie	Anato- mische Region des resezierten Hochrisiko -cSCC	ECOG- Status	Hochrisiko -Kategorie	PD-L1 Protein- expression	Dosierungs- schema
Untersuchungen (SOC)	0,3524	0,2601	0,3758	0,4655	0,2118	0,7805	0,4937	0,5669	0,4623	0,6497
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen (SOC)	0,0493	0,0828	0,1362	0,6401	0,1679	0,0583	0,2478	0,4796	0,0295	0,8104
Leber- und Gallenerkran- kungen (SOC)	NB	NB	0,9936	NB	NB	0,0244	NB	NB	NB	0,5210
Hyperthyreose (PT)	NB	NB	NB	NB	0,5437	NB	NB	NB	0,0424	NB

Die Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben.

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren: (1) jede Subgruppe enthielt ≥ 10 Patienten pro Behandlungsarm; (2) mindestens eine Subgruppe in einem beliebigen Behandlungsarm hatte ≥ 10 Ereignisse,

a: Es werden die Interaktionswerte für die SOC und PT dargestellt, die in der Hauptanalyse signifikant waren.

Datenschnitt: 07. April 2025

Quelle: [43]

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Insgesamt wurden im 2. Datenschnitt folgende signifikante Interaktionen beobachtet:

- Altersgruppe 1:
 - SOC Stoffwechsel - und Ernährungsstörungen Gesamtrate ($p = 0,0493$)
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in sozialer Funktion ($p = 0,0118$)
- Altersgruppe 2:
 - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in sozialer Funktion ($p = 0,0096$)
- Geschlecht:
 - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in Übelkeit und Erbrechen ($p = 0,0185$)
- Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCC
 - Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren (binär) ($p = 0,0008$)
 - die Gesamtrate der Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) ($p = 0,0244$)
- Hochrisiko-Kategorie:
 - Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren (binär) ($p = 0,0499$)
- PD-L1-Proteinexpression:
 - die Gesamtrate der endokrinen Erkrankungen (SOC) ($p = 0,0404$)
 - die Gesamtrate der Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) ($p = 0,0295$)
 - die Gesamtrate der Hyperthyreose (PT) ($p = 0,0424$)

Tabelle 4-59: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
Übelkeit und Erbrechen				
Geschlecht: männlich	Anzahl der Patienten, n (%)	174	174	0,1105 1,17 [0,78; 1,77] 0,442
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	54 (31,0 %)	40 (23,0 %)	
	Zensiert, n (%)	120 (69,0 %)	134 (77,0 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	14,06 [10,68; 18,30]	14,75 [8,31; 45,83]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NB [33,68; NB]	NB [45,83; NB]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NB [NB; NB]	NB [NB; NB]	
Geschlecht: weiblich	Anzahl der Patienten, n (%)	35	32	0,1921 0,38 [0,14; 1,05] 0,053
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	7 (20,0 %)	13 (40,6 %)	
	Zensiert, n (%)	28 (80,0 %)	19 (59,4 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	NB [2,89; NB]	5,55 [2,83; 10,78]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	NB [NB; NB]	17,87 [5,55; NB]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NB [NB; NB]	23,26 [17,87; NB]	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.

b: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC.

c: Die Analyse wurde exklusive dem Tod als Ereignis durchgeführt.

d: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.

e: Stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals versus Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika versus Australien/Neuseeland)

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
versus Rest der Welt). f: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Regression-Modell, das nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals vs. Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) stratifiziert wurde. Behandlung wurde als Kovariate eingefügt. Quelle: [43]			

Tabelle 4-60: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Subgruppenanalyse

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d} Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	
Soziale Funktion				
Altersgruppe 1: < 65	Anzahl der Patienten, n (%)	56	65	0,8539 0,72 [0,43; 1,20] 0,217
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	26 (46,4 %)	37 (56,9 %)	
	Zensiert, n (%)	30 (53,6 %)	28 (43,1 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,55 [2,83; 8,41]	2,89 [2,79; 5,55]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	18,30 [8,34, NB]	8,34 [5,55; 14,39]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NB [NB; NB]	NB [14,39; NB]	
Altersgruppe 1: ≥ 65	Anzahl der Patienten, n (%)	153	141	0,0308 1,39 [0,96; 2,01] 0,075
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	79 (51,6 %)	47 (33,3 %)	
	Zensiert, n (%)	74 (48,4 %)	94 (66,7 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5;62 [5,29; 7,85]	5,75 [2,96; 9,82]	

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d}
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
	Median [95-%-KI], (Monate)	15,38 [9,03; 25,13]	45,83 [12,12; NB]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,19 [31,77; NB]	NB [NB; NB]	
Altersgruppe 2: < 65	Anzahl der Patienten, n (%)	56	65	0,8539 0,72 [0,43; 1,20] 0,217
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	26 (46,4 %)	37 (56,9 %)	
	Zensiert, n (%)	30 (53,6 %)	28 (43,1 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	5,55 [2,83; 8,41]	2,89 [2,79; 5,55]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	18,30 [8,34; NB]	8,34 [5,55; 14,39]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	NB [NB; NB]	NB [14,39; NB]	
Altersgruppe 2: ≥ 65 und < 75	Anzahl der Patienten, n (%)	80	69	0,0026 0,98 [0,58; 1,66] 0,945
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	38 (47,5 %)	27 (39,1 %)	
	Zensiert, n (%)	42 (52,5 %)	42 (60,9 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	8,34 [5,59; 11,24]	2,96 [2,86; 8,34]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	17,58 [13,83; 28,65]	25,86 [8,34; NB]	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	46,19 [26,38; NB]	NB [45,83; NB]	
Altersgruppe 2: ≥ 75	Anzahl der Patienten, n (%)	73	72	0,6161 2,10 [1,21; 3,62] 0,007
	Patienten mit Verschlechterung, n (%)	41 (56,2 %)	20 (27,8 %)	
	Zensiert, n (%)	32 (43,8 %)	52 (72,2 %)	
	Q1 [95-%-KI], (Monate)	4,86 [2,83; 5,62]	8,41 [5,59; 12,12]	
	Median [95-%-KI], (Monate)	8,54 [5,68; 20,60]	NB [11,37; NB]	

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt		Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme ^{b,c,d} Hazard Ratio [95-%-KI] ^e p-Wert ^f
		Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten ^a N = 206	
	Q3 [95-%-KI], (Monate)	39,49 [20,60; NB]	NB [NB; NB]	

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

a: Placebo wurde zum Zwecke der Verblindung eingesetzt.

b: Basierend auf Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) gemäß EDC.

c: Die Analyse wurde exklusive dem Tod als Ereignis durchgeführt.

d: Die Proportionalitätsannahme der Hazard-Funktion wurde getestet, indem eine zeitabhängige Kovariate für den Behandlungsarm*log(Zeit) in das Modell aufgenommen wurde.

e: Stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals versus Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika versus Australien/Neuseeland versus Rest der Welt).

f: Das HR basiert auf einem stratifizierten Cox-Regression-Modell, das nach dem anatomischen Bereich des resezierten Hochrisiko-Tumors (Kopf-Hals vs. Nicht-Kopf-Hals) und der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) stratifiziert wurde. Behandlung wurde als Kovariate eingefügt.

Quelle: [43]

Tabelle 4-61: Subgruppenanalysen - Ergebnisse für die kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Hochrisiko-Kategorie (2. Datenschnitt)

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a (95-%-KI) p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
Kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren					
Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCC: HN-Bereich	29 (17,5 %)	42 (23,7 %)	0,75 (0,49; 1,13) 0,1634	0,656 (0,382; 1,127) 0,1270	-7,84 (-15,64; -0,04) 0,0488
Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCC: Nicht HN-Bereich	8 (18,6 %)	0	NE (NE; NE) NE	NE (NE; NE) NE	11,73 (-24,53; 47,99) 0,5260

C-POST FAS-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Effektmaß ^a (95-%-KI) p-Wert		
	Cemiplimab N = 209	Beobachtendes Abwarten N = 206	RR	OR	ARD
	n (%)	n (%)			
Hochrisiko- Kategorie: Nodal	29 (23,2 %)	25 (21,4 %)	1,15 (0,73; 1,81) 0,5338	1,207 (0,640; 2,276) 0,5615	3,36 (-8,56; 15,28) 0,5806
Hochrisiko- Kategorie: Nicht nodal	8 (9,5 %)	17 (19,1 %)	0,50 (0,23; 1,08) 0,0768	0,418 (0,166; 1,050) 0,0635	-10,11 (-21,10; 0,87) 0,0711

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden.

Abgeleitet unter Verwendung eines negativen Binomialmodells mit der Gesamtzahl der Sekundärtumoren während des Studienzeitraums als Antwortvariablen, unter Einbeziehung der Behandlungsgruppe, der anatomischen Region des resezierten Hochrisiko-Tumors (HN vs. non-HN) sowie der geografischen Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) als Kovariaten und der logarithmierten standardisierten Beobachtungsdauer als Offset-Variable.

a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt).

Quelle: [43]

Gesamtrate UE nach SOC und PT

Tabelle 4-62: Subgruppenanalysen – UE Gesamtrate nach SOC und PT (2. Datenschnitt)

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N = 167)	Placebo (N = 161)	RR	OR	ARD
Endokrine Erkrankungen (SOC)					
PD-L1-Protein- expression: TPS ≥ 1 %	29 (19,0 %)	5 (3,3 %)	5,82 [2,31; 14,66] 0,0002	7,053 [2,625; 18,949] 0,0001	14,97 [7,81; 22,13] < 0,0001
PD-L1-Protein- expression: TPS < 1 %	4 (10,0 %)	4 (9,3 %)	1,16 [0,31; 4,33] 0,8243	1,152 [0,254; 5,221] 0,8530	-0,12 [-15,73; 15,49] 0,9878
Hyperthyreose (PT)					

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N = 167)	Placebo (N = 161)	RR	OR	ARD
PD-L1-Protein- expression: TPS ≥ 1 %	10 (6,5 %)	1 (0,7 %)	9,73 [1,25; 75,69] 0,0299	10,340 [1,291; 82,811] 0,0279	6,02 [-2,85; 14,88] 0,1826
PD-L1-Protein- expression: TPS < 1 %	0	1 (2,3 %)	0,41 [0,02; 9,25] 0,5658	NB [NB; NB] NB	-4,38 [-62,49; 53,73] 0,8811
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)					
Anatomische Region des resezierten Hochrisiko- cSCC (EDC): HN-Bereich	11 (6,7 %)	1 (0,6 %)	NB	NB	NB
Anatomische Region des resezierten Hochrisiko- cSCC (EDC): Nicht-HN- Bereich	0	1 (3,4 %)	NB	NB	NB
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)					
Altersgruppe 1: < 65	5 (9,3 %)	8 (12,3 %)	0,75 [0,26; 2,14] 0,5863	0,693 [0,205; 2,348] 0,5532	NB [NB; NB] NB
Altersgruppe 1: ≥ 65	26 (17,2 %)	9 (6,5 %)	2,63 [1,27; 5,45] 0,0094	3,008 [1,339; 6,758] 0,0078	10,84 [2,68; 19,01] 0,0094
PD-L1-Protein- expression: TPS ≥ 1 %	26 (17,0 %)	11 (7,2 %)	NB	NB	NB
PD-L1-Protein- expression: TPS < 1 %	2 (5,0 %)	5 (11,6 %)	NB	NB	NB
Datenschnitt: 07. April 2025. Alle unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA Version 27.0 codiert. UE: unerwünschtes Ereignis. Ein Patient wird nur einmal gezählt, auch bei mehrfachen Vorkommen innerhalb einer SOC/PT.					

C-POST Safety-Population 2. Datenschnitt	Behandlungsarm		Cemiplimab vs. Placebo Effektmaß ^a [95-%-KI] p-Wert		
	Cemiplimab (N = 167)	Placebo (N = 161)	RR	OR	ARD

Für SOC ist die Tabelle nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert. Innerhalb jeder SOC sind die PT nach abnehmender Häufigkeit in der Cemiplimab-Gruppe sortiert.

Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz wurden aus einer logistischen Regression abgeleitet, adjustiert nach folgenden Stratifizierungsfaktoren: Hochrisiko-cSCC (HN vs. Nicht-HN; außer wenn Subgruppe Hochrisiko-cSCC war) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/ Neuseeland vs. Rest der Welt; außer wenn Subgruppe geografische Region war).

a: RR, OR und ARD wurden mithilfe einer logistischen Regression abgeleitet, wobei für die folgenden Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: die Hochrisiko-Kategorie (HN-Bereich vs. Nicht HN-Bereich) und die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt).

Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt waren: (1) jede Subgruppe enthielt ≥ 10 Patienten pro Behandlungsarm; (2) mindestens eine Subgruppe in einem Behandlungsarm wies ≥ 10 Ereignisse auf und (3) die Hauptanalyse zeigte ein statistisch signifikantes relatives Risiko ($p < 0,05$).

Quelle:

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
C-POST	Ja [7]	Ja [40-42]	Ja [39]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird mit der C-POST-Studie eine RCT (Evidenzstufe 1b) herangezogen. Die Studie ist für die zu bewertende Indikation aufgrund der Population,

Fallzahl, Studiendauer, Art der Intervention und Wahl der Endpunkte relevant und erlaubt eine evidenzbasierte Beurteilung des Zusatznutzens.

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 Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung [6; 7].

Für die C-POST Studie wird im vorliegenden Dossier als 1. Datenschnitt der Interims-Datenschnitt vom 04. Oktober 2024 dargestellt. Bei diesem handelt es sich um eine im globalen Protokoll-Amendment 2 präspezifizierte Interimsanalyse, die für den Zeitpunkt geplant war, an dem ~ 83 DFS-Ereignisse (50 % von 165 DFS-Ereignisse) berichtet wurden. Dieser Datenschnitt ist in Form eines vollständigen Studienberichts aufgearbeitet und liegt den Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Cemiplimab aus der C-POST Studie zugrunde [7]. Die EMA hat den primären Endpunkt als klinisch relevant für die Zielpopulation angesehen und befürwortet [4]. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts sind 89 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 1. Datenschnitt betrug 24,5 Monate im Cemiplimab-Arm und 23,8 Monate im zVT-Arm. Zusätzlich wird im Rahmen des vorliegenden Nutzendossiers ein 2. Datenschnitt vom 07. April 2025 dargestellt, welcher als weiterer Sicherheitsdatenschnitt der C-POST Studie in Übereinstimmung mit der EMA erhoben wurde. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts sind 97 DFS-Ereignisse aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtung für den 2. Datenschnitt betrug 30 Monate in beiden Armen. Die Verblindung wird nach der Primäranalyse aufrechterhalten, um nachfolgende Analysen zur Langfristigkeit der Ergebnisse zu ermöglichen [4].

Eingeschlossen wurden 415 erwachsene Patienten, die mindestens ein Hochrisiko-Kriterium aufwiesen und bei denen bereits eine Operation und Bestrahlung durchgeführt worden war. Die Patienten befanden sich somit in einer potenziell kurativen Therapiesituation [8]. Die Operation ist der goldene Standard innerhalb des klinischen Managements von Patienten mit cSCC; ferner wird bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren eine Bestrahlung empfohlen [3; 9]. Trotz der kurativen Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC [10; 11]. Diese Rezidivraten sind als relevant zu bewerten, da aufgrund der signifikant höheren Inzidenz in der Indikation das Hochrisiko-cSCC zu einer erheblichen Anzahl an Todesfällen führt [12].

Die Auswahl der Risikofaktoren zur Klassifizierung des Hochrisiko-cSCC in der C-POST-Studie wurde gemäß der AJCC-Klassifizierung vorgenommen und ist in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext sowohl in der AWMF-Leitlinie als auch in den europäischen Leitlinien der EADO und ESMO abgebildet. Die EMA bewertet die Ein- und Ausschlusskriterien der C-POST-Studie als angemessen und repräsentativ für Patienten im Anwendungsgebiet [4; 13].

Die C-POST-Studie setzt sich aus zwei Phasen (im Folgenden als „Part 1“ bzw. „Part 2“ bezeichnet) zusammen.

In **Part 1** der Studie erhielten die Patienten für bis zu 48 Wochen Cemiplimab oder Placebo zum Zwecke der Verblindung im Rahmen von beobachtendem Abwarten. Anschließend gingen die Patienten bis ein Rezidiv auftrat oder das Studienende erreicht wurde in die Phase der Nachbeobachtung über [6; 14]. Die Gesamtbehandlungsdauer von 48 Wochen deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Rezidivraten, gemäß derer die meisten Rezidive des Hochrisiko-cSCC im ersten Jahr nach initialer Therapie, bestehend aus Operation und Bestrahlung, auftreten [15; 16]. Die 48-wöchige Behandlungsdauer in der Studie war so konzipiert, dass der therapeutische Medikamentenspiegel von Cemiplimab während des Zeitraums aufrechterhalten wurde, in dem die Patienten das höchste Risiko für ein cSCC-Rezidiv haben. In der Nachbeobachtung erfolgt die Nachsorge innerhalb der ersten beiden Jahre alle vier Monate (± 30 Tage) und im Anschluss gemäß den relevanten Leitlinien alle sechs Monate (± 45 Tage) [2; 6; 9; 10; 17-19]. Durchgeführt wird eine vollständige körperliche Untersuchung, eine CT und/oder MRT und eine dermatologische Untersuchung der Haut sowie bei Verdacht eines Rezidivs oder eines Sekundärtumors eine Biopsie [6].

Part 2 der Studie ist unverblindet und optional. Er umfasst eine Behandlung mit Cemiplimab bis zu 96 Wochen für Patienten mit einem dokumentierten Rezidiv:

- Patienten, die in Part 1 dem zVT-Arm zugeteilt waren, können in Part 2 eine Behandlung mit Cemiplimab nach Auftreten eines Rezidivs erhalten.
- Patienten, die in Part 1 dem Cemiplimab-Arm zugeteilt waren, können nach Auftreten eines Rezidivs erneut Cemiplimab in Part 2 erhalten, sofern die Behandlung mit Cemiplimab vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde [6; 14].

Somit wurde durch Part 2 der C-POST-Studie allen Patienten nach Auftreten eines Rezidivs ermöglicht, Cemiplimab zu erhalten, sofern die Behandlung im Cemiplimab-Arm vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen wurde [6; 7].

Im vorliegenden Dossier liegt der Fokus auf dem vergleichenden Part 1 der C-POST-Studie. Die Wirksamkeit von Cemiplimab in Part 1 der Studie wird zudem unterstrichen durch Part 2, da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vorrangig Patienten aus dem zVT-Arm in Part 2 teilnehmen (zVT: 51 (24,8 %) vs. Cemiplimab: 3 (1,4 %)).

Die zugrundeliegende Evidenz ist belastbar, da sie auf patientenrelevanten Endpunkten auf einem RCT mit akzeptablem Verzerrungspotenzial beruht. Die Aussagekraft der für die Bewertung herangezogenen Studie ist aufgrund der Konsistenz der Ergebnisse als hoch einzuschätzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie

dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Vermeidung von Rezidiven ist in der vorliegenden adjuvanten Situation für Patienten ein relevantes Therapieziel [20]. 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 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) [21]. Für Patienten nach erfolgter Operation und Bestrahlung gab es vor Zulassung von Cemiplimab keine adjuvante Therapie.

Die nachfolgende Tabelle 4-1 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 CSR entnommen werden [7].

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte für die C-POST-Studie – Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	EDM, n: 2 vs. 4 Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4 Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5 Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 8 (3,8 %) vs. 35 (17,0 %) Regional nodal, n: 2 vs. 11 Regional nicht-nodal, nicht-kutan, n: 2 vs. 11 ITM, n: 4 vs. 13 Lokal kutan, n: 0 vs. 2	erreicht. Das Intervall bis zum Auftreten eines Ereignisses ist im Cemiplimab-Arm signifikant verlängert.	
2. Datenschnitt ^d	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [48,5; NE] HR: 0,354 [0,229; 0,548]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 29 (13,9 %) vs. 68 (33,0 %) RR: 0,42 [0,28; 0,62]; < 0,0001 Anzahl der Todesfälle, n (%): 7 (3,3 %) vs. 4 (1,9 %) Anzahl der Patienten mit Fernrezidiven, n (%): 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %) Fern nodal, n: 4 vs. 7 Lunge, n: 4 vs. 14 Epidermotrope Metastasen, n: 2 vs. 5 Andere Fernmetastasen, n: 3 vs. 4 Fern- und lokoregionäres Rezidiv, n: 1 vs. 5 Anzahl der Patienten mit lokoregionären Rezidiven, n (%): 10 (4,8 %) vs. 36 (17,5 %) Regional nodal, n: 3 vs. 11 Regional nicht-nodal, nicht-dermatologisch, n: 2 vs. 11 ITM, n: 5 vs. 14 Lokal dermatologisch, n: 1 vs. 3	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

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
Freiheit von lokoregionären Rezidiven			
1. Datenschnitt ^c	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,195 [0,094; 0,402]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse^e, n (%):</i> 9 (4,3 %) vs. 40 (19,4 %) RR: 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 ^d	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,222 [0,114; 0,433]; < 0,0001 <i>Anzahl der Ereignisse^e, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 42 (20,4 %) RR: 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
Freiheit von Fernrezidiven			
1. Datenschnitt ^c	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,346 [0,167; 0,720]; 0,0029 <i>Anzahl der Ereignisse^f, n (%):</i> 10 (4,8 %) vs. 26 (12,6 %) RR: 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
2. Datenschnitt ^d	<i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE]	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen	Erheblicher Zusatznutzen

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,374 [0,190; 0,738]; 0,0031 <i>Anzahl der Ereignisse^f, n (%):</i> 12 (5,7 %) vs. 28 (13,6 %) RR: 0,42 [0,22; 0,81]; 0,0096	ein um 62,6 % signifikant geringeres Risiko für ein Ereignis gegenüber der zVT auf. Signifikant verlängertes Fernrezidivfreies Intervall im Cemiplimab-Arm.	
Zeit bis zur ersten Folgetherapie			
1. Datenschnitt ^c	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 11 (5,3 %) vs. 52 (25,2 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE] HR: 0,181 [0,094; 0,348]; < 0,0001	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 ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 15 (7,2 %) vs. 57 (27,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 0,205 [0,116; 0,361]; < 0,0001	Die Patienten im Cemiplimab-Arm wiesen ein um 79,5 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	Erheblicher Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod			
1. Datenschnitt ^c	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%):</i> 19 (9,1 %) vs. 61 (29,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate):</i> NR [NE; NE] vs. NR (49,4; NE)	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen	Erheblicher Zusatznutzen

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,285 [0,169; 0,480]; < 0,0001	ein um 71,5 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 24 (11,5 %) vs. 66 (32,0 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : NR [NE; NE] vs. NR [50,1; NE] HR: 0,303 [0,190; 0,485]; < 0,0001	Die Patienten im Cemiplimab-Arm weisen ein um 69,7 % signifikant geringeres Risiko auf eine Folgetherapie zu benötigen gegenüber dem zVT-Arm. Signifikant verlängertes Folgetherapie oder Tod freies Intervall im Cemiplimab-Arm.	Erheblicher Zusatznutzen
Sekundärtumoren			
Sekundärtumoren: Rate der jährlichen Sekundärtumoren			
1. Datenschnitt ^c	<i>Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren</i> : 0,633 [0,361; 1,110] vs. 1,202 (0,592; 2,442) Rate Ratio: 1,900 [1,002; 3,600]; 0,0491	Signifikant, um 50 % verringerte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm.	Geringer Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^d	<i>Adjustierte jährliche Rate Sekundärtumoren</i> : 0,594 (0,354; 0,997) vs. 0,987 [0,522; 1,867] Rate Ratio: 1,661 [0,950; 2,904]; 0,0748	Geringere jährliche Rate mit gleichgerichtetem Effekt gegenüber 1. Datenschnitt von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm.	-
Symptome der Erkrankung			

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^g			
1. Datenschnitt ^c	Erschöpfung <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 126 (60,3 %) vs. 102 (49,5 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 5,62 [5,55; 8,34] vs. 8,31 [5,65; 8,41] HR : 1,10 [0,84; 1,43]; 0,478	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitssymptome im Vergleich zur zVT. 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.	
	Übelkeit und Erbrechen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 53 (25,4 %) vs. 48 (23,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : NR [40,31; NE] vs. 45,83 [30,75; NE] HR : 0,85 [0,57; 1,26]; 0,422		
	Schmerzen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 108 (51,7 %) vs. 92 (44,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 10,64 [8,34; 14,09] vs. 12,12 [8,38; 23,49] HR : 1,19 [0,90; 1,58]; 0,221		
	Dyspnoe <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 78 (37,3 %) vs. 61 (29,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 23,52 [17,77; 30,98] vs. 28,55 [17,97; NE] HR : 1,07 [0,76; 1,51]; 0,687		
	Schlaflosigkeit <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 87 (41,6 %) vs. 68 (33,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 14,23 [8,44; 31,38] vs. 23,26 [14,59; NE] HR : 1,15 [0,83; 1,59]; 0,387		
	Appetitverlust <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 62 (29,7 %) vs. 46 (22,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i> : 37,06 [22,51; NE] vs. NR [45,83; NE] HR : 1,15 [0,79; 1,69]; 0,463		
	Verstopfung		

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 64 (30,6 %) vs. 60 (29,1 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 43,96 [23,46; NE] vs. 30,65 [21,82; NE] HR: 0,87 [0,61; 1,25]; 0,460 Diarrhö <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 54 (25,8 %) vs. 48 (23,3 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: NR [27,07; NE] vs. NR [28,81; NE] HR: 0,92 [0,62; 1,36]; 0,678 Finanzielle Schwierigkeiten <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 48 (23,0 %) vs. 33 (16,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: NR [34,37; NE] vs. NR [NE; NE] HR: 1,26 [0,81; 1,97]; 0,314		
2. Datenschnitt ^d	Erschöpfung <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 136 (65,1 %) vs. 111 (53,9 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 5,65 [5,55; 8,31] vs. 8,31 [5,72; 8,61] HR: 1,12 [0,87; 1,45]; 0,351 Übelkeit und Erbrechen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 61 (29,2 %) vs. 53 (25,7 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: NYR [40,31; NC] vs. 48,82 [30,75; NC] HR: 0,91 [0,63; 1,32]; 0,625 Schmerzen <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 121 (57,9 %) vs. 97 (47,1 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 10,64 [8,34; 13,67] vs. 13,93 [9,72; 29,57] HR: 1,24 [0,94; 1,62]; 0,121 Dyspnoe <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 86 (41,1 %) vs. 66 (32,0 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 25,86 [21,22; 33,91] vs. 33,61 [18,20; NC]	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung der Krankheitssymptome im Vergleich zur zVT. 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.	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 1,08 [0,78; 1,50]; 0,644 Schlaflosigkeit <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 91 (43,5 %) vs. 79 (38,3 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 14,98 [10,64; NC] vs. 21,72 [14,55; 38,70]</i> HR: 1,06 [0,78; 1,44]; 0,699 Appetitverlust <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 70 (33,5 %) vs. 47 (22,8 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): NYR [24,08; NC] vs. NYR [45,83; NC]</i> HR: 1,28 [0,88; 1,86]; 0,193 Verstopfung <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 71 (34,0 %) vs. 68 (33,0 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 43,96 [25,13; NC] vs. 30,69 [22,34; 58,68]</i> HR: 0,86 [0,62; 1,21]; 0,397 Diarrhö <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 60 (28,7 %) vs. 52 (25,2 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 62,26 [41,46; NC] vs. NYR [29,73; NC]</i> HR: 0,95 [0,65; 1,38]; 0,793 Finanzielle Schwierigkeiten <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 54 (25,8 %) vs. 35 (17,0 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 57,99 [57,99; NC] vs. NYR [NC; NC]</i> HR: 1,35 [0,88; 2,08]; 0,165		
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D-3L VAS ^{g, h}			
1. Datenschnitt ^c	EQ-5D-3L VAS (15 Punkte) <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 71 (34,0 %) vs. 57 (27,7 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 28,85 [17,87; NE] vs. NR [22,21; NE]</i> HR: 1,19 [0,84; 1,69]; 0,326	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS im Vergleich zur zVT.	-

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
		Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die EQ-5D-3L VAS in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
2. Datenschnitt ^d	EQ-5D-3L VAS (15 Punkte) <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 84 (40,2 %) vs. 62 (30,1 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 28,85 [17,87; 37,06] vs. 38,90 [22,21; NC] HR : 1,30 [0,93; 1,81]; 0,116	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der EQ-5D-3L VAS im Vergleich zur zVT. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die EQ-5D-3L VAS in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
FAS-Population ^a			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Selbstberichteter Gesundheitszustand			
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ^g			
1. Datenschnitt ^c	Globaler Gesundheitsstatus <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 97 (46,4 %) vs. 80 (38,8 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 13,83 [8,48; 25,30] vs. 18,60 [8,41; 45,83] HR : 1,09 [0,81; 1,47]; 0,575 Körperliche Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i> : 79 (37,8 %) vs. 69 (33,5 %) <i>Median [95-%-KI] (Monate)</i> : 21,68 [16,39; 39,82] vs. 18,46 [13,44; NE]	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Lebensqualität im Vergleich zur zVT. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Funktionsskalen	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,94 [0,68; 1,31]; 0,729 Rollenfunktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 83 (40,3 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 10,84 [8,38; 14,23] vs. 11,33 [8,41; 25,69]</i> HR: 1,10 [0,82; 1,47]; 0,542 Emotionale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 77 (36,8 %) vs. 71 (34,5 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 25,63 [14,23; NE] vs. 22,21 [11,43; NE]</i> HR: 0,95 [0,69; 1,32]; 0,766 Kognitive Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 95 (45,5 %) vs. 84 (40,8 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 13,90 [10,32; 22,47] vs. 13,50 [9,33; 21,68]</i> HR: 0,91 [0,67; 1,22]; 0,539 Soziale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 93 (44,5 %) vs. 79 (38,3 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 14,32 [10,48; 25,13] vs. 13,73 [8,41; 25,86]</i> HR: 0,98 [0,72; 1,33]; 0,898	der EORTC QLQ-C30 in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben wurde.	
2. Datenschnitt ^d	Globaler Gesundheitsstatus <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 105 (50,2 %) vs. 87 (42,2 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 14,59 [10,64; 29,31] vs. 22,21 [8,61; 45,83]</i> HR: 1,11 [0,83; 1,48]; 0,469 Körperliche Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%): 89 (42,6 %) vs. 72 (35,0 %)</i> <i>Median [95%-KI] (Monate): 21,68 [17,58; 39,82] vs. 34,83 [14,85; NC]</i> HR: 1,03 [0,76; 1,42]; 0,834 Rollenfunktion	Keine statistisch signifikante Verbesserung oder Verschlechterung in der Lebensqualität im Vergleich zur zVT. Es ist anzumerken, dass im vorliegenden adjuvanten Setting die Funktionsskalen der EORTC QLQ-C30 in der C-POST Studie in der Zeit von Baseline bis zum	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten^a (N = 206) Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzens
	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 118 (56,5 %) vs. 89 (43,2 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 10,84 [8,34; 14,75] vs. 14,39 [9,69; 25,69] HR: 1,17 [0,89; 1,55]; 0,264 Emotionale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 87 (41,6 %) vs. 80 (38,8 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 25,63 [14,98; NC] vs. 22,47 [13,54; 48,82] HR: 0,96 [0,70; 1,30]; 0,785 Kognitive Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 107 (51,2 %) vs. 94 (45,6 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 13,90 [10,78; 18,40] vs. 13,93 [10,18; 22,21] HR: 0,94 [0,71; 1,25]; 0,699 Soziale Funktion <i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 105 (50,2 %) vs. 84 (40,8 %) <i>Median [95%-KI] (Monate)</i>: 15,38 [10,81; 25,63] vs. 17,77 [10,68; 45,83] HR: 1,04 [0,78; 1,38]; 0,802	Auftreten eines Rezidivs erhoben wurden	
Safety-Populationⁱ			
Verträglichkeit/Sicherheit			
Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)^j			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 191 (93,2 %) vs. 185 (90,7 %) 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^k			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 52 (25,4 %) vs. 33 (16,2 %) 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^l			
2. Datenschnitt ^d	<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>: 38 (18,5 %) vs. 21 (10,3 %)	SUE traten unter Cemiplimab signifikant häufiger auf im	

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

C-POST Population Nutzendimension Endpunkt	Cemiplimab (N = 209) vs. Beobachtendes Abwarten ^a (N = 206) Effektschätzer [95-%-KI]; p-Wert	Ergebnis	Ausmaß des Zusatznutzen
	RR: 1,78 [1,08; 2,92]; 0,0239	Vergleich zur zVT.	
Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE			
2. Datenschnitt ^d	Anzahl der Ereignisse, n (%): 20 (9,8 %) vs. 4 (2,0 %) 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. b: Die FAS-Population der C-POST-Studie umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. c: Datenschnitt: 04. Oktober 2024 d: Datenschnitt: 07. April 2025 e: Es werden Patienten erfasst, die lokoregionäre Rezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen. f: Es werden Patienten erfasst, Fernrezidive auswiesen sowie Patienten, die lokoregionäre Rezidive und Fernrezidive aufweisen. g: Die Analyse wurde exklusive Tod als Ereignis durchgeführt. h: Die Ergebnisse zu einer Verschlechterung von 7 Punkten sind analog zur Hauptanalyse und werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt. i: In der Safety-Population sind alle randomisierten Patienten enthalten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben. j: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE (jeglicher Schweregrad)“ siehe 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 k: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate UE Schweregrad ≥ 3“ siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen, SOC: Gefäßerkrankungen, SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) l: Statistisch signifikante SOC und PT der Kategorie „Gesamtrate SUE“ siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.8: SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen Der Median [95-%-KI] (Monate) wird ab Randomisierung gemessen. Die statistischen Methoden werden im Abschnitt 4.3.1.3.1 in den zugehörigen Tabellen je Endpunkt aufgeführt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [7; 22]			

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 betrug 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 die HR mit dem 2. Datenschnitt leicht verbessert hat. Die Vergleichbarkeit des Gesamtüberlebens ist im Rahmen einer Behandlung nach potenziell kurativer Therapie von Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung zu diesem Zeitpunkt zu erwarten.

Morbidität

Rezidive

Trotz bestehender kurativer Behandlungsoptionen (Operation und Bestrahlung) kommt es laut AWMF in 5-20 % der Fälle zu einem Rezidiv, definiert als ein erneutes Auftreten einer Läsion eines zuvor kurativ behandelten cSCC.[10; 11]. Diese Rezidivraten sind vor dem Hintergrund der sehr hohen Inzidenz in der Indikation als relevant zu bewerten [10]. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden [1; 2]. 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 [6; 7].

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 [14].

Die **Freiheit von Fernrezidiven** entspricht der Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des ersten Auftretens eines Fernrezidivs gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt [14].

Die Definition der Rezidive umfasst alle klinisch relevanten Rezidivarten für das vorliegende Anwendungsgebiet und wurde von der EMA ebenfalls akzeptiert [13].

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 bei Patienten, die Cemiplimab erhalten, signifikant verlängert. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zeigten einen

erheblichen, statistisch signifikanten Effekt mit einem um 64,6 % verringerten Risiko von Cemiplimab 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 wird 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.

Die mediane Nachbeobachtung betrug zum 2. Datenschnitt 30 Monate. Wie im Kaplan-Meier-Diagramm für DFS gezeigt (Abbildung 4-6), treten die meisten Ereignisse aller drei Messparameter für Rezidivsituationen in den ersten 12 Monaten auf. Dies ist insbesondere von entscheidender Bedeutung, da zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts 88,7 % der Patienten in der C-POST Studie ≥ 12 Monate nachbeobachtet wurden.

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 [13] – 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 vermieden oder verhindert werden 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 [23]. Durch die Messung der kumulativen Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren kann in erster Linie eine Reduktion der Feldkanzerisierung durch Cemiplimab erfasst werden.

Bei einer typischen Feldkanzerisierung chronisch sonnengeschädigter Haut befinden sich über eine größere Fläche über den Ort des cSCC-Primarius hinaus verteilt einzelne, verhornende Bereiche (Aktinische Keratosen), sowie einzelne rötliche, verdächtige Bereiche (Plaques und Keratome). Aus diesen Bereichen können sich potenziell weitere, sekundäre cSCC entwickeln, die mit dem ursprünglichen cSCC nicht in Verbindung stehen und damit als Sekundärtumoren gelten. Insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter Feldkanzerisierung ist eine operative Entfernung oft nur begrenzt möglich. Dies betrifft häufig ältere Patienten, bei denen die Feldkanzerisierung aufgrund der kumulativen UV-Exposition über die Lebenszeit stark ausgeprägt ist [24].

Somit ist das Auftreten von Sekundärtumoren ein wichtiger Endpunkt in onkologischen klinischen Studien, da sie wesentliche Informationen über die Langzeitriskien für Krebspatienten ermöglicht [24; 25]. Vor diesem Hintergrund sind Strategien zur Reduktion des Auftretens von Sekundärtumoren und zur Reduktion der Feldkanzerisierung von zentraler Bedeutung. Sie leisten einen maßgeblichen Beitrag zur Optimierung der Langzeitprognose und zur Erhaltung der Lebensqualität von Krebspatienten. Bis zur Zulassung von Cemiplimab gab es keinen adjuvanten Ansatz, um einer Feldkanzerisierung optimal und wirkungsvoll zu begegnen.

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 PD-1 Inhibitoren eine Zurückdrängung von aktinischen Keratosen durch den therapeutischen Einsatz der Checkpoint-Blockaden erreicht werden konnte – unabhängig vom Primärtumor [26].

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 zur adjuvanten Behandlung von 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 adjuvanten Cemiplimab keine statistisch signifikante 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 adjuvanten Cemiplimab bei Patienten mit cSCC und hohem Rezidivrisiko.

Verträglichkeit/Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-cSCC 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 Anhang 4-G dargestellt. 205 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Cemiplimab und 204 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Placebo. Die mediane Behandlungsdauer zur Erhebung der Verträglichkeit betrug zum 2. Datenschnitt 55 Wochen in beiden Armen.

In den Gesamtraten der UE Schweregrad ≥ 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 erfolgt 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 des Hochrisiko-cSCC 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 [4].

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 bestätigten 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.

Gesamtansprechen in Part 2

In Part 2 der C-POST-Studie erhielten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 3 Patienten aus dem ursprünglichen Cemiplimab-Arm aus Part 1 gegenüber 46 Patienten, die in Part 1 die zVT

erhielten, erneut Cemiplimab. Die Gesamtansprechrate der Patienten, die in Part 2 von der zVT auf Cemiplimab gewechselt sind, betrug 20 (43,5 %) 95-%-KI: (29,0 %, 58,9 %) [22].

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 [27].

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 zur Behandlung von 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 [5; 6].

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 weisen zum 2. Datenschnitt ein um 69,7 % statistisch signifikant verringertes Risiko auf, eine Folgetherapie zu benötigen. Darüber hinaus konnte

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

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 [4]. 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.

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. Auch die EMA bewertet die Ergebnisse der pivotalen Studie als klinisch relevant für Patienten im Anwendungsgebiet [4].

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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)	Erheblich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Burton, K. A., Ashack, K. A. & Khachemoune, A. 2016. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*, 17, 491–508.
2. Stratigos, A., Garbe, C., Lebbe, C., Malvehy, J., del Marmol, V., Pehamberger, H., Peris, K., Becker, J. C., Zalaudek, I., Saiag, P., Middleton, M. R., Bastholt, L., Testori, A. & Grob, J. J. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51, 1989–2007.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-094 vom 13.06.2025.
4. European Medicines Agency (EMA) 2025. CHMP extension of indication variation assessment report: Cemiplimab.
5. Regeneron GmbH 2025. LIBTAYO® SmPC. Stand : 12.10.2025.
6. Regeneron GmbH 2019. Clinical Study Protocol: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ADJUVANT CEMIPILMAB

VERSUS PLACEBO AFTER SURGERY AND RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA.

7. Regeneron GmbH 2025. Clinical Study Report: R2810-ONC-1788 Primary Analysis.
8. European Medicines Agency 2019. Scientific Advice Cemiplimab (REGN2810, LIBTAYO).
9. Muñoz Couselo, E., Cañueto, J., Jerviz Guía, V., López López, A. M., Bermejo Segú, J. O., García Castaño, A., Puig Sardá, S., Sanmartín Jiménez, O., Soria Rivas, A., Gratal, P., Pardo, M. T., Rogado, Á. & Berrocal Jaime, A. 2025. Recommendations for the management of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic multidisciplinary Delphi consensus approach. *Clinical and Translational Oncology*, 27, 3058–72.
10. AWMF. 2022. Leitlinie (Langversion) Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut.
11. Brantsch, K. D., Meisner, C., Schönfish, B., Trilling, B., Wehner-Caroli, J., Röcken, M. & Breuninger, H. 2008. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet. Oncology*, 9, 713–20.
12. Kerob, D., Salah, S., Balan, D., Khurana, P., Ezzedine, K. & Passeron, T. 2024. A comprehensive analysis of global skin cancer incidence and mortality with a focus on dermatologist density and population risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 91, AB102.
13. European Medicines Agency (EMA) 2025. Extension of indication variation assessment report: Cemiplimab (CHMP/PRAC Rapporteur's preliminary assessment report/ Request for Supplementary Information) Procedure No. EMA/VR/0000264999.
14. Regeneron GmbH 2024. Statistical Analysis Plan Version: Final R2810-ONC-1788.
15. Brewster, A. M., Lee, J. J., Clayman, G. L., Clifford, J. L., Reyes, M. J., Zhou, X., Sabichi, A. L., Strom, S. S., Collins, R., Meyers, C. A. & Lippman, S. M. 2007. Randomized trial of adjuvant 13-cis-retinoic acid and interferon alfa for patients with aggressive skin squamous cell carcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 1974–8.
16. Porceddu, S. V., Bressel, M., Poulsen, M. G., Stoneley, A., Veness, M. J., Kenny, L. M., Wratten, C., Corry, J., Cooper, S., Fogarty, G. B., Collins, M., Collins, M. K., Macann, A. M. J., Milross, C. G., Penniment, M. G., Liu, H. Y., King, M. T., Panizza, B. J. & Rischin, D. 2018. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus Postoperative Radiotherapy in High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Randomized Phase III TROG 05.01 Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36, 1275–83.
17. Keohane, S. G., Botting, J., Budny, P. G., Dolan, O. M., Fife, K., Harwood, C. A., Mallipeddi, R., Marsden, J. R., Motley, R. J., Newlands, C., Proby, C., Rembielak, A., Slater, D. N., Smithson, J. A., Buckley, P., Fairbrother, P., Hashme, M., Mohd Mustapa, M. F. & Exton, L. S. 2021. British Association of Dermatologists guidelines for the

- management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *The British journal of dermatology*, 184, 401–14.
18. NCCN. 2025. NCCN Guideline Squamous Cell Skin Cancer.
 19. Queirolo, P., Cinquini, M., Argenziano, G., Bassetto, F., Bossi, P., Boutros, A., Clemente, C., de Giorgi, V., Del Vecchio, M., Patuzzo, R., Pennachio, E., Peris, K., Quagliano, P., Reali, A., Zalaudek, I. & Spagnolo, F. 2024. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO open*, 9, 103005.
 20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, adjuvante Therapie, nach vorheriger Chemotherapie) - vom 17. Oktober 2024.
 21. Sun, L., Chin, R.-I., Gastman, B., Thorstad, W., Yom, S. S., Reddy, C. A., Nussenbaum, B., Wang, S. J., Knackstedt, T., Vidimos, A. T., Koyfman, S. A. & Manyam, B. V. 2019. Association of Disease Recurrence With Survival Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Treated With Multimodality Therapy. *JAMA Dermatology*, 155, 442–7.
 22. Regeneron GmbH 2025. Post-text Table: Clinical Study Report: R2810-ONC-1788 Primary Analysis.
 23. Ge, W., Archambault, A., Delea, T. E., Rodriguez Lorenc, K., Harnett, J., Moynahan, A., Weycker, D., Houvras, Y., Kroog, G. S., Wu, N., Hampf, C. & Ma, Q. 2022. Incidence of Second Primary Malignancies (SPMs) in Patients in the US with Triple-Class-Exposed (TCE) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*, 140, 10897–9.
 24. Aggarwal, I., Puyana, C., Chandan, N., Jetter, N. & Tsoukas, M. 2024. Field Cancerization Therapies for the Management of Actinic Keratosis: An Updated Review. *Am J Clin Dermatol*, 25, 391–405.
 25. Deng, W., Wang, Y., Liu, X., Liu, J., Wang, L., Yang, Z., Yang, M., An, Y., Tang, C., Sanford, N. N., Kim, B. Y. S. & Jiang, W. 2020. Assessment of Trends in Second Primary Cancers in Patients With Metastatic Melanoma From 2005 to 2016. *JAMA Network Open*, 3, e2028627–e.
 26. Cox, C., Brown, S., Walpole, E., Roy, E., Dousset, L., Ladwa, R. & Khosrotehrani, K. 2025. Immune Checkpoint Inhibitors in Field Cancerization and Keratinocyte Cancer Prevention. *JAMA Dermatol*, 161, 383–90.
 27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2019. Tragende Gründe: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

- Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung).
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.
 29. Delgado, A. & Guddati, A. K. 2021. Clinical endpoints in oncology - a primer. *American journal of cancer research*, 11, 1121–31.
 30. Food and Drug Administration 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, Guidance for Industry
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2021. Tragende Gründe: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie).
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2023. Tragende Gründe: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre).
 33. Travis, L. B. 2006. The Epidemiology of Second Primary Cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 15, 2020–6.
 34. Hendry, J. H., Jeremić, B. & Zubizarreta, E. H. 2006. Normal tissue complications after radiation therapy. *Rev Panam Salud Publica*, 20, 151–60.
 35. Shukla, M. & Awan, M. 2022. Radiation Therapy in the Management of Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. In: Kim, E., Parvathaneni, U. & Welliver, M. X. (eds.) *Radiation Therapy for Sarcomas and Skin Cancers: A Practical Guide on Treatment Techniques*. Cham: Springer International Publishing.
 36. Brook, I. 2020. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J*, 38, 84–92.
 37. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C. & et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365–76.
 38. EuroQol Group 1990. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 16, 199–208.
 39. Rischin, D., Porceddu, S., Day, F., Brungs, D. P., Christie, H., Jackson, J. E., Stein, B. N., Su, Y. B., Ladwa, R., Adams, G., Bowyer, S. E., Otty, Z., Yamazaki, N., Bossi, P., Challapalli, A., Hauschild, A., Lim, A. M., Patel, V. A., Walker, J. L., De Liz Vassen Schurmann, M., Queirolo, P., Cañueto, J., Ferreira da Silva, F. A., Stratigos, A., Guminski, A., Lin, C., Damian, F., Flatz, L., Taylor, A. E., Carr, D. R., Harris, S., Kirtbaya, D., Quereux, G., Rutkowski, P., Basset-Seguín, N., Khushalani, N. I., Robert,

- C., Ju, H., Joseph, C., Bansal, S., Chen, C. I., Seebach, F., Yoo, S. Y., Lowy, I., Goncalves, P. & Fury, M. G. 2025. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*.
40. clinicaltrials.gov (CT) Registereintrag 2019. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *NCT03969004*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004>.
41. EU-CTR Registereintrag 2019. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *2019-000566-38*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000566-38.
42. CTIS Registereintrag 2024. Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *2024-511653-22-00*. <https://euclinicaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511653-22-00?lang=en>.
43. Regeneron GmbH 2025. Statistische Zusatzanalysen der C-POST-Studie gemäß den Vorgaben des G-BA.
44. Hillen, U., Leiter, U., Haase, S., Kaufmann, R., Becker, J., Gutzmer, R., Terheyden, P., Krause-Bergmann, A., Schulze, H. J., Hassel, J., Lahner, N., Wollina, U., Ziller, F., Utikal, J., Hafner, C., Ulrich, J., Machens, H. G., Weishaupt, C., Hauschild, A., Mohr, P., Pföhler, C., Maurer, J., Wolff, P., Windemuth-Kieselbach, C., Schadendorf, D. & Livingstone, E. 2018. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 96, 34–43.
45. Christensen, S. R. 2018. Recent advances in field cancerization and management of multiple cutaneous squamous cell carcinomas. *F1000Research*, 7.
46. Skala, S. L., Arps, D. P., Zhao, L., Cha, K. B., Wang, M., Harms, P. W., Andea, A. A., Fullen, D. R. & Chan, M. P. Comprehensive Histopathologic Comparison of Epidermotropic / Dermal Metastatic Melanoma and Primary Nodular Melanoma (Running Title : Comparison of Metastatic and Primary Melanoma). 2017.
47. Weidner, N. & Foucar, E. 1985. Epidermotropic metastatic squamous cell carcinoma. Report of two cases showing histologic continuity between epidermis and metastasis. *Archives of dermatology*, 121, 1041–3.
48. Bornkessel, A., Weyers, W., Elsner, P. & Ziemer, M. 2006. Epidermotropic metastases from squamous cell carcinoma of the lower female genital tract mimicking primary Bowen's carcinoma. *The American Journal of dermatopathology*, 28 3, 220–2.

49. Plataniotis, G. A., Kouvaris, J. R., Sykiotis, C. A., Dapolla, V. J. & Vlahos, L. J. 1999. Dermal metastasis from vaginal squamous cell carcinoma. *The British journal of dermatology*, 141, 579–80.
50. Xu, M. J., Lazar, A. A., Garsa, A. A., Arron, S. T., Ryan, W. R., El-Sayed, I. H., George, J. R., Algazi, A. P., Heaton, C. M., Ha, P. K. & Yom, S. S. 2018. Major prognostic factors for recurrence and survival independent of the American Joint Committee on Cancer eighth edition staging system in patients with cutaneous squamous cell carcinoma treated with multimodality therapy. *Head & neck*, 40, 1406–14.
51. Carucci, J. A., Martinez, J. C., Zeitouni, N. C., Christenson, L., Coldiron, B., Zweibel, S. & Otley, C. C. 2004. In-Transit Metastasis From Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients and Nonimmunosuppressed Patients: Clinical Characteristics, Management, and Outcome in a Series of 21 Patients. *Dermatologic Surgery*, 30, 651–5.
52. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R. & Winchester, D. P. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67, 93–9.
53. Leitenberger, J. J., Rogers, H., Chapman, J. C., Maher, I. A., Fox, M. C., Harmon, C. B., Bailey, E. C., Odland, P., Wysong, A., Johnson, T. & Wisco, O. J. 2016. Defining recurrence of nonmelanoma skin cancer after Mohs micrographic surgery: Report of the American College of Mohs Surgery Registry and Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*, 75, 1022–31.
54. D'Amico, A. V., Renshaw, A. A., Sussman, B. & Chen, M. H. 2005. Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *Jama*, 294, 440–7.
55. Pham, K. N., Cullen, J., Hurwitz, L. M., Wolff, E. M., Levie, K. E., Odem-Davis, K., Banerji, J. S., Rosner, I. L., Brand, T. C., L'Esperance, J. O., Sterbis, J. R. & Porter, C. R. 2016. Prospective Quality of Life in Men Choosing Active Surveillance Compared to Those Biopsied but not Diagnosed with Prostate Cancer. *J Urol*, 196, 392–8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	04.11.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Cemiplimab[tiab] OR REGN 2810[tiab] OR REGN2810[tiab] OR 6QVL057INT[tiab] OR Libtayo[tiab]	639
#2	cemiplimab [Supplementary Concept]	203
#3	#1 OR #2	647
#4	cutan*[tiab] OR skin[tiab]	839540
#5	squamous cell carcinoma*[tiab] OR squamous cell cancer*[tiab] OR squamous cell neoplas*[tiab] OR squamous cell tumo*r*[tiab]	146176
#6	#4 AND #5	18895
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1609482
#8	#3 AND #6 AND #7	17

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	04.11.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Cemiplimab:ti,ab OR REGN 2810:ti,ab OR REGN2810:ti,ab OR 6QVL057INT:ti,ab OR Libtayo:ti,ab	239
#2	cutan*:ti,ab OR skin:ti,ab	75796
#3	squamous cell carcinoma*:ti,ab OR squamous cell cancer*:ti,ab OR squamous cell neoplas*:ti,ab OR squamous cell tumo*r*:ti,ab	13287
#4	#2 AND #3	1190
#5	#1 AND #4	35

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	35
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	04.11.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'cemiplimab'/exp OR 'cemiplimab'	3301
#2	REGN 2810:ti,ab OR REGN2810:ti,ab OR 6QVL057INT:ti,ab OR Libtayo:ti,ab	129
#3	#1 OR #2	3311
#4	cutan*:ti,ab OR skin:ti,ab	1165694
#5	squamous cell carcinoma*:ti,ab OR 'squamous cell cancer*:ti,ab OR 'squamous cell neoplas*:ti,ab OR 'squamous cell tumo*r*:ti,ab	202241
#6	#4 AND #5	27453
#7	random*:ab,ti,kw OR 'placebo*:de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2850490
#8	#3 AND #6 AND #7	54

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	04.11.2025
Suchstrategie	Intervention: Cemiplimab OR "REGN 2810" OR REGN2810 OR 6QVL057INT OR Libtayo Condition: squamous cell carcinoma OR cSCC Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	54

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.11.2025
Suchstrategie	(Cemiplimab OR "REGN 2810" OR REGN2810 OR 6QVL057INT OR Libtayo) AND (squamous cell carcinoma OR cSCC)
Treffer	16

Studienregister	Clinical Trials (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	20.11.2025
Suchstrategie	Contain any of these terms: Cemiplimab, "REGN 2810", REGN2810, 6QVL057INT, Libtayo Medical condition: squamous cell carcinoma
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Autor	Zitat	Jahr	Ausschlussgrund
1	EU-CTR Registereintrag	Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2019	Duplikat zur Registersuche

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT02760498	A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2016	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02760498	A5 - Studiendesign
2	NCT03198130	An Exploratory Tumor Biopsy-Driven Study to Understand the Relationship Between Biomarkers and Clinical Response in Immunomodulatory Treatment-Naïve Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck Receiving REGN2810 (Anti-PD-1)	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03198130	A2 - Intervention
3	NCT03257267	An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice of Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma	2017	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03257267	A1 – Patientenpopulation
4	NCT03515629	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum-based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy in First-Line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 $\geq 50\%$	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03515629	A1 – Patientenpopulation
5	NCT03409614	A Two-Part Randomized, Phase 3 Study of Combinations of Cemiplimab (Anti-PD-1 Antibody) and Platinum-based Doublet Chemotherapy in First-line Treatment of Patients With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03409614	A1 - Patientenpopulation
6	NCT03565783	Phase II Study of REGN2810 Prior to Surgery in Patients With Stage II-IV Resectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03565783	A2 - Intervention
7	NCT03430063	A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03430063	A1 - Patientenpopulation

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
		REGN2810 (Cemiplimab Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer		dy/NCT03430063	
8	NCT03669718	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Oropharyngeal Cancer (OPC)	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669718	A1 - Patientenpopulation
9	NCT03684785	Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors: A Phase 1b/2 Study of Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab	2018	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03684785	A5 - Studiendesign
10	NCT04154943	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV (M0) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04154943	A5 - Studiendesign
11	NCT03889912	A Phase 1 Study of Pre-Operative Cemiplimab (REGN2810), Administered Intralesionally, for Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Basal Cell Carcinoma (BCC)	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03889912	A5 - Studiendesign
12	NCT03969004	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004	eingeschlossen
13	NCT03916627	A Multi-Cohort Exploratory Study of Neoadjuvant Cemiplimab for the Treatment of Resectable NSCLC, HCC, and HNSCC	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT03916627	A1 - Patientenpopulation
14	NCT04050436	A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 2 Study of Cemiplimab as a Single Agent and in Combination With RP1 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04050436	A3 - Vergleichstherapie
15	NCT04242173	A Single Arm Phase II Study of Cemiplimab-rwlc in Immunocompromised Patients With Unresectable Locally Recurrent and/or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04242173	A5 - Studiendesign
16	NCT04465487	A Phase 1 Study of REGN6569, an Anti-GITR mAb, With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04465487	A5 - Studiendesign
17	NCT04339062	Safety and Efficacy of Cemiplimab (PD-1 Blockade) in Selected Organ Transplant Recipients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CONTRAC)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04339062	A5 - Studiendesign
18	NCT04315701	Evaluating the PD-1 Checkpoint Inhibitor, Cemiplimab, as Neoadjuvant Therapy in	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04315701	A3 - Vergleichstherapie

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
		High Risk Localized, Locally Recurrent, and Regionally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Pilot Study		dy/NCT04315701	
19	NCT04428671	Pilot Study of Neoadjuvant/Adjuvant Cemiplimab for High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04428671	A5 - Studiendesign
20	NCT04632433	A Phase II, Single Arm Study Investigating Neoadjuvant Plus Adjuvant Treatment With Cemiplimab in High Risk, Surgically Resectable, Stage III Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04632433	A5 - Studiendesign
21	NCT04291105	Phase 2 Trial of Voyager V1 in Combination With Cemiplimab in Patients With Select Solid Tumors	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04291105	A5 - Studiendesign
22	NCT04398524	A Phase II Study of Cemiplimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, and ISA101b Vaccine in Patients With Recurrent/Metastatic HPV16 Positive Oropharyngeal Cancer Who Have Experienced Disease Progression With Prior Anti-PD-1 Therapy	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04398524	A1 - Patientenpopulation
23	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04305795	A5 - Studiendesign
24	NCT04916002	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral Vidutolimod (CMP-001) in Combination With Intravenous Cemiplimab in Subjects With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916002	A5 - Studiendesign
25	NCT04831450	Phase II Trial of Maintenance Cemiplimab-rwlc After Concurrent Chemoradiotherapy (CRT) in Intermediate and High-Risk Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04831450	A1 - Patientenpopulation
26	NCT04975152	Neoadjuvant Cemiplimab in Newly Diagnosed or Recurrent Stage I-II Merkel Cell Carcinoma and Locoregionally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Safety and Biomarker Analysis	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04975152	A5 - Studiendesign
27	NCT04988074	A Phase II Trial of Cemiplimab, or Cemiplimab-Chemotherapy, Followed by Biomarker-guided De-escalated Curative-intent Locoregional Treatment for Patients With Advanced HPV-related Head and Neck Cancer. The MINIMA Study	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988074	A1 - Patientenpopulation
28	NCT04862650	A Phase II Trial of the Efficacy and Safety of the Combination of Cemiplimab and Low-Dose Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04862650	A3 - Vergleichstherapie

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
29	NCT04913220	A Phase 1/2 Non-randomized, Open-label, Multi-cohort, Multi-center Study Assessing the Clinical Benefit of SAR444245 (THOR-707) Combined With Cemiplimab for the Treatment of Participants With Advanced Unresectable or Metastatic Skin Cancers	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04913220	A5 - Studiendesign
30	NCT05208944	A Multicenter, Open-Label, Dose-Finding, Phase 2 Study Evaluating THIO Sequenced With Cemiplimab (LIBTAYO®) in Subjects With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05208944	A1 - Patientenpopulation
31	NCT05094804	A Phase 1-2 Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With Anticancer Agents in Subjects With Advanced Malignancies	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05094804	A2 - Intervention
32	NCT04722523	A Pilot Study of Neoadjuvant Cemiplimab With Platinum-Doublet Chemotherapy, and Cetuximab in Patients With Resectable, Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	2021	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04722523	A1 - Patientenpopulation
33	NCT05574101	A Phase II, Multicenter, Single-Arm Clinical Trial of Radiotherapy and CeMiPlimAb: RwlC ImmunoTherapy for Locally Advanced, Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: RAMPART	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05574101	A5 - Studiendesign
34	NCT05535023	Phase 2 Study of Neoadjuvant SAR444245 Plus Cemiplimab in HPV Related Oropharynx	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05535023	A1 - Patientenpopulation
35	NCT05376553	Phase 1 Study of Cemiplimab - TP Induction Chemotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05376553	A5 - Studiendesign
36	NCT05358938	Exercise to Boost Response to Checkpoint Blockade Immunotherapy	2022	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05358938	A3 - Vergleichstherapie
37	NCT05878288	Comprehensive and Deep Profiling in Cutaneous Squamous Cell Carcinomas to Unravel Treatment Efficacy in Immunotherapy Treated Patients	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05878288	A3 - Vergleichstherapie
38	NCT05729139	Cemiplimab/PEG-Interferon-α Combination for Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (acSCC)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05729139	A5 - Studiendesign
39	NCT06022029	A Phase 1 Dose-Escalation and Expansion Study of Intratumorally Administered ONM-501 Alone and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06022029	A5 - Studiendesign
40	NCT06171750	A Phase I Open-Label, Dose Escalation Study of the Safety and Tolerability of Tolododekin Alfa (ANK-101) in Advanced Solid Tumors	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06171750	A5 - Studiendesign

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
41	NCT05882734	An Open Label, Multicenter, Phase 1b/2a Study to Evaluate Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of the ATR Inhibitor M1774 in Combination With Cemiplimab in Participants With Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer That Has Progressed on Prior Anti-PD-(L)1 and Platinum-based Therapies (DDRIVER NSCLC 322)	2023	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05882734	A1 - Patientenpopulation
42	NCT06384820	A Phase 2 Peri-Operative Study of Treatment With Cemiplimab Alone or in Combination With Fianlimab and/or Other Experimental Agents in Patients With Resectable Stage III/IV Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06384820	A3 - Vergleichstherapie
43	NCT06585410	A Phase 3 Randomized Study of Intralesional Cemiplimab Versus Primary Surgery in Participants With Early Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06585410	A3 - Vergleichstherapie
44	NCT06568172	Randomized Phase III Trial of Perioperative Immunotherapy With Response-Adapted Treatment Versus Standard-of-Care Treatment for Resectable Stage III/IV Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06568172	A3 - Vergleichstherapie
45	NCT06418724	Neoadjuvant PD-1 Inhibitor and EGFR Inhibitor in Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06418724	A3 - Vergleichstherapie
46	NCT06448026	Cemiplimab and Cetuximab Prior Salvage Surgery in Patients With Recurrent Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma (OcSCC)	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06448026	A1 - Patientenpopulation
47	NCT06463665	A Randomized Phase 2 Study Assessing the Efficacy and Safety of Olvimulogene Nanivacirepvec Followed by Platinum-doublet Chemotherapy + Physician's Choice of Immune Checkpoint Inhibitor Compared With Docetaxel in Patients With NSCL Cancer After First Progression While on Front-line Immune Checkpoint Inhibitor-based Maintenance	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06463665	A1 - Patientenpopulation
48	NCT06769698	Phase II Randomized Study of Fianlimab Plus Cemiplimab Versus Cemiplimab Plus Placebo in First-Line Treatment of Participants With Recurrent or Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) That Is Positive for PD-L1 Expression	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06769698	A1 - Patientenpopulation
49	NCT06980038	A Phase 2 Window of Opportunity Trial of Neoadjuvant Agonistic Anti-CD40 Antibody CDX-1140 and Cemiplimab (REGN2810) in AJCC Stage III-IV Head and Neck Cancer Patients Prior to Surgery	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06980038	A1 - Patientenpopulation

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
50	NCT06855212	A Phase II Study of Neoadjuvant Cetuximab and Cemiplimab in Patients Undergoing Surgery for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06855212	A1 - Patientenpopulation
51	NCT06908304	A Multicenter, Open-label, Randomized Phase 3 Study of THIO Sequenced With Cemiplimab (LIBTAYO®) vs Investigator's Choice of Chemotherapy as Third-line Treatment in Advanced/Metastatic NSCLC	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06908304	A1 - Patientenpopulation
52	NCT06923761	A Modular, Multi-part, Multi-arm, Open-label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GRWD5769 Alone and in Combination With Anticancer Treatments in Patients With Solid Malignancies	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06923761	A5 - Studiendesign
53	NCT07195734	A Phase II Randomized Trial of Neoadjuvant Chemotherapy or Chemo-Immunotherapy in Patients With Recurrent/Persistent PD-L1 Enriched Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Undergoing Salvage Surgery (NEOPOLIS)	2025	https://clinicaltrials.gov/study/NCT07195734	A2 - Intervention
54	NCT04157985	Evaluating Length of Treatment With PD-L1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors	2019	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04157985	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR					
1	2018-000789-13	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Oropharyngeal Cancer	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13	A1 - Patientenpopulation
2	2020-003652-32	A Phase II Study of cemiplimab, an anti-PD-L1 monoclonal antibody, and ISA101b vaccine in patients with recurrent/metastatic HPV16-positive Oropharyngeal Cancer who have experienced disease progress	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003652-32	A1 - Patientenpopulation
3	2019-001469-34	A phase II, single arm study investigating neoadjuvant plus adjuvant treatment with Cemiplimab in high risk, surgically resectable, stage III Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001469-34	A5 - Studiendesign
4	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	A1 - Patientenpopulation

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
		Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma		egister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	
5	2021-006372-17	Evaluation of clinical and immunological effects of PD-1 inhibition on actinic keratoses in patients with advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in combination with a pronounced f	2022	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006372-17	A5 - Studiendesign
6	2016-000105-36	A Phase 2 Study of Regn2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death – 1 (Pd-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2016	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36	A5 - Studiendesign
7	2017-000350-19	An open-label, randomized, phase 3 clinical trial of REGN2810 versus therapy of investigator's choice chemotherapy in recurrent or metastatic platinum-refractory cervical carcinoma	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000350-19	A1 - Patientenpopulation
8	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27	A1 - Patientenpopulation
9	2017-003684-35	A Randomized, Open-Label Study of Combinations of Standard and High Dose REGN2810 (Cemiplimab Anti-PD-1 Antibody) and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) in the Second-Line Treatment of Patients wit	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003684-35	A1 - Patientenpopulation
10	2017-001311-36	A Randomized, Phase 3, Open-label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody), and Platinum-based Doublet	2018	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	A1 - Patientenpopulation

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
		Chemotherapy in First-line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer With Tumors Expressing PD-L1 <50%		?query=eudra ct_number:20 17-001311- 36	
11	2019-000566-38	A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo after Surgery and Radiation Therapy in Patients with High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000566-38	eingeschlossen
12	2019-003007-35	A Phase 2 Study of Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV (M0) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003007-35	A5 - Studiendesign
13	2020-001239-29	A Phase 2 Study of Cemiplimab, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, and ISA101b Vaccine in Patients with Recurrent/Metastatic HPV16 Cervical Cancer who have Experienced Disease Progression after First	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001239-29	A1 - Patientenpopulation
14	2016-004407-31	A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Regn2810 (Anti-Pd 1 Antibody) Versus Platinum Based Chemotherapy in First Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic Pd L1 + Non-Small Cell Lung Cancer	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004407-31	A1 - Patientenpopulation
15	2018-003964-30	A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 2 Study of Cemiplimab as a Single Agent and in Combination with RP1 in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003964-30	A3 - Vergleichstherapie
16	2020-005332-30	A Phase 1/2 non-randomized, open-label, multi-cohort, multi-center study assessing the clinical benefit of SAR444245 (THOR- 707) combined with cemiplimab for the treatment of participants with advanced unresectable or metastatic skin cancers	2021	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005332-30	A5 - Studiendesign

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
				20-005332-30	
CTIS					
1	2022-500811-37-00	Study of Cemiplimab in Patients with type of skin cancer Stage II to IV Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2022	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2022-500811-37-00?lang=en	A5 - Studiendesign
2	2023-507344-36-01	A trial to find out if vidutolimod together with cemiplimab is safe and if it works in adult participants with advanced cancer or metastatic cancer	2023	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2023-507344-36-01?lang=en	A2 - Intervention
3	2024-516795-15-00	LAG3 PET; ImmunoPET imaging with ⁸⁹ Zr-DFO-REGN3767 in patients with advanced solid cancer prior to and during treatment with cemiplimab with or without platinum-based chemotherapy	2024	https://euclinaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516795-15-00	A2 - Intervention
4	2024-512652-38-00	A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 2 Study of Cemiplimab as a Single Agent and in Combination With RP1 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [CERPASS]	2024	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-512652-38-00?lang=en	A3 - Vergleichs-therapie
5	2024-511653-22-00	Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma	2024	https://euclinaltrials.eu/ctis-public/view/2024-511653-22-00?lang=en	eingeschlossen

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für C-POST-Studie R2810-ONC-1788

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Hauptziel der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788) war es, Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach Operation von cSCC zu untersuchen. <u>Primäres Ziel:</u> Der Vergleich des DFS bei Patienten mit hohem Risiko für cSCC, die mit adjuvantischem Cemiplimab behandelt wurden, gegenüber beobachtendem Abwarten nach Operation und Bestrahlung. <u>Sekundäre Ziele:</u> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den Behandlungsgruppen. • Vergleich der Freiheit von lokoregionären Rezidiven zwischen den Behandlungsgruppen. • Vergleich der Freiheit von Fernrezidiven zwischen den Behandlungsgruppen. • Vergleich der kumulativen Inzidenz von Sekundärtumoren zwischen den Behandlungsgruppen. • Bewertung der Sicherheit von Cemiplimab und Placebo bei Patienten mit hohem Risiko für cSCC. • Untersuchung der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität von Cemiplimab im menschlichen Serum.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die C-POST-Studie R2810-ONC-1788 ist eine laufende, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Cemiplimab zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit cSCC mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach Operation und Bestrahlung untersucht. Der primäre Endpunkt ist das DFS. Im ursprünglichen Protokoll wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert auf: • Cemiplimab 350 mg alle 3 Wochen (Q3W) intravenös für bis zu 48 Wochen. • Placebo Q3W intravenös für bis zu 48 Wochen. Mit der Umsetzung von Protokoll Amendment 2 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert auf: • Cemiplimab 350 mg Q3W intravenös für bis zu 12 Wochen, gefolgt von Cemiplimab 700 mg alle 6 Wochen (Q6W) intravenös für bis zu 36 zusätzliche Wochen (insgesamt bis zu 48 Wochen).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Placebo Q3W intravenös für bis zu 12 Wochen, gefolgt von Placebo Q6W intravenös für bis zu 36 zusätzliche Wochen (insgesamt bis zu 48 Wochen). Alle Patienten wurden bis zum Krankheitsrezidiv, einer inakzeptablen Toxizität oder bis zu 48 Wochen Gesamttherapie behandelt. Die Studie besteht aus zwei Teilen: Part 1 (doppelblind): Umfasst eine Screening-Periode von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung, eine Behandlungsperiode von bis zu 48 Wochen und eine Nachbeobachtungsperiode. Patienten werden bis zum Krankheitsrezidiv oder Studienende (EOS) nachbeobachtet. Part 1 unterstützt den primären Endpunkt. Part 2 (optional, offen): Optional ist eine Cemiplimab-Behandlung für bis zu 96 Wochen für Patienten im beobachtendes Abwarten-Arm möglich, die ein Krankheitsrezidiv erleiden. Ebenso ist eine optionale Behandlung mit Cemiplimab für bis zu 96 Wochen für Patienten im Cemiplimab-Arm möglich, die ein Rezidiv ≥ 3 Monate nach Abschluss der geplanten 48-wöchigen Cemiplimab-Behandlung erleiden. Part 2 beeinflusst den primären Endpunkt DFS nicht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Am ursprünglichen Protokoll vom 06,02,2019 wurde zwei globale Änderungen vorgenommen. Amendment 1: 18,06,2019 - Einführung eines neuen Abschnitts "Änderungen in der Studienführung": Der Abschnitt wurde hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) empfehlen kann, die Studie zu stoppen oder andere Änderungen in der Studienführung vorzunehmen, basierend auf der laufenden Datenüberwachung. - Aktualisierung der Anforderungen an Verhütung und Schwangerschaftstests: Die Anforderungen wurden angepasst, um den Richtlinien der Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) zu entsprechen. - Korrektur von zwei typografischen Fehlern: - Hinzufügung des Wortes „action“ zum Begriff „mechanism of action“. - Korrektur der falschen Schreibweise von „postmenopausal“ zu „postmenopausal“. Amendment 2: 29,06,2021 - Überarbeitungen oder Klarstellungen zu den Einschlusskriterien. - Anpassung des Dosierungsschemas: Wechsel zu Q6W nach den ersten 12 Wochen. - Einbindung von Zwischenanalysen für den primären Endpunkt des DFS.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Ein Patient muss die folgenden Kriterien erfüllen, um für die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre alt (für Japan: Männer und Frauen ≥ 21 Jahre alt). 2. Operation eines pathologisch bestätigten cSCC (nur primäre cSCC-Läsion, primäre cSCC mit nodaler Beteiligung oder cSCC-nodale Metastasen mit bekanntem primären cSCC, das zuvor innerhalb des drainierenden Lymphknoten-Region behandelt wurde), mit makroskopischer vollständiger Operation aller Erkrankungen. 3. Hochrisiko-cSCC, definiert durch mindestens eines der folgenden Merkmale: a. Nodale Erkrankung mit (i) ECE* und mindestens einem Lymphknoten >20 mm im pathologischen Befund und/oder (ii) ≥ 3 positiven Lymphknoten im chirurgischen Pathologiebericht, unabhängig von ECE. *ECE ist definiert als Ausbreitung durch die Lymphknotenkapsel in das umgebende Bindegewebe, mit oder ohne assoziierte Stromareaktion. Unmissverständliche Hinweise auf grobe ECE (z. B. Hautinvasion, Muskelinfiltration/Fixierung an angrenzende Strukturen bei klinischer Untersuchung) reichen aus, um diese als ECE-positiv zu klassifizieren [52]. b. In-transit-Metastasen (ITM), definiert als Haut- oder subkutane Metastasen, die > 2 cm vom cSCC-Primärtumor entfernt sind, aber nicht über die regionale Lymphknotenstation hinausgehen [53]. c. T4-Tumor, einschließlich Kopf-Hals-Tumor und Nicht-Kopf-Hals-Tumor [52]. d. Perineurale Invasion (PNI), definiert als klinische und/oder radiologische Beteiligung benannter Nerven [52]. e. Rezidivierendes cSCC, definiert als cSCC, das innerhalb des Bereichs des zuvor resezierten Tumors auftritt, plus mindestens eines der folgenden zusätzlichen Merkmale [52] • $\geq$ N2b-Erkrankung, die mit der rezidivierenden Läsion assoziiert ist. • Nominal $\geq$ T3 (rezidivierende Läsion ≥ 4 cm Durchmesser oder geringfügige Knochenerosion oder tiefe Invasion > 6 mm, gemessen vom Stratum granulosum der normal angrenzenden Epidermis). • Schlecht differenzierte Histologie und ≥ 20 mm Durchmesser des rezidivierenden Tumors. Das Tumorrezidiv muss dokumentiert sein und innerhalb des Bereichs des zuvor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		resezierten cSCC liegen, belegt durch Messung des größten Radius des endgültigen Defekts, gemessen vom geschätzten Zentrum der ursprünglichen chirurgischen Wunde. 4. Abschluss der kurativen postoperativen Bestrahlung (gleichzeitige Chemo-Strahlentherapie ist akzeptabel) innerhalb von 2 bis 10 Wochen nach Randomisierung. Patienten müssen eine minimale biologisch äquivalente Dosis (BED) von 50 Gy an der Stelle der vorherigen Erkrankung erhalten haben (für primäre Kopf-Hals-Stellen und Nicht-Kopf-Hals-Stellen). 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≤ 1. 6. Angemessene Leberfunktion: a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ oberer Normwert (ULN) (Hinweis: Für Patienten mit Gilbert-Syndrom Gesamtbilirubin $\leq 3 \times$ ULN. Gilbert-Syndrom muss entsprechend als medizinische Vorgeschichte dokumentiert sein). b. Transaminasen (Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]) $\leq 3 \times$ ULN. c. Alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN. 7. Angemessene Nierenfunktion: Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) > 30 mL/min gemäß der Methode von Cockcroft und Gault. 8. Angemessene Knochenmarkfunktion: a. Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL. b. Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9$/L. c. Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9$/L. 9. Bereitschaft und Fähigkeit, eine informierte Einwilligung zu geben, unterzeichnet vom Studienteilnehmenden oder einem rechtlich akzeptablen Vertretenden, wie von den Gesundheitsbehörden und institutionellen Richtlinien vorgeschrieben. 10. Toxizitäten der Bestrahlung müssen auf Grad 1 oder weniger abgeklungen sein, mit Ausnahme der folgenden Toxizitäten, die auf Grad 2 oder weniger abgeklungen sein müssen: Dysgeusie, Ermüdung, Xerostomie, Trismus, Alopezie, Fibrose, oropharyngeale Mukositis, Dermatitis, Hautulzeration oder Ödem im bestrahlten Bereich. 11. Bereitschaft und Fähigkeit, Klinikbesuche und studienbezogene Verfahren einzuhalten. 12. Fähigkeit, studienbezogene Fragebögen zu verstehen und auszufüllen. Ausschlusskriterien Ein Patient, der eines der folgenden Kriterien erfüllt, wird von der Studie ausgeschlossen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		1. Plattenepithelkarzinome (SCCs), die an nicht-kutanen Stellen auftreten (z. B. trockene rote Lippe [Vermillion], Mundhöhle, Oropharynx, Nasennebenhöhlen, Larynx, Hypopharynx, Nasopharynx, Speicheldrüse, Nasenschleimhaut, anogenitaler Bereich oder SCC-nodale Metastasen mit unbekanntem Primärtumor). Hinweis zur Klarstellung: Für Patienten mit Parotis-SCC gelten solche Patienten nicht als „unbekannter Primärtumor“, wenn der Eindruck des Prüfarztes ist, dass die aktuelle Parotis-Erkrankung von einer früheren kutanen Läsion ausgegangen ist. Solche Patienten können für die Studie gescreent werden. 2. Gleichzeitige maligne Erkrankung außer lokalisiertem cSCC und/oder Krebsvorgeschichte außer lokalisiertem cSCC innerhalb von 3 Jahren vor dem Datum der Randomisierung, mit Ausnahme von Tumoren mit vernachlässigbarem Risiko für Metastasen oder Tod, wie z. B. ausreichend behandelten Basalzellkarzinomen (BCC) der Haut, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses oder duktalem Carcinoma in situ der Brust, oder niedriggradigem frühzeitigem Prostata-Adenokarzinom (T1-T2aN0M0 und Gleason-Score ≤ 6 und prostataspezifisches Antigen [PSA] ≤ 10 ng/mL), für das der Managementplan aktive Überwachung ist, oder Prostata-Adenokarzinom mit biochemischem Rezidiv mit dokumentierter PSA-Verdopplungszeit von >12 Monaten, für das der Managementplan aktive Überwachung ist [54; 55]. 3. Patienten mit hämatologischen Malignitäten (Hinweis: Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie [CLL] sind nicht ausgeschlossen, wenn sie innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme keine systemische Therapie für CLL benötigt haben). 4. Patienten mit einer Vorgeschichte von fernmetastasiertem cSCC (viszeral oder distale Lymphknoten-Metastasen), es sei denn, das Krankheitsfreie Intervall beträgt mindestens 3 Jahre (regionale nodale Beteiligung der Erkrankung in der drainierenden Lymphknotenstation, das vor Studieneinschluss reseziert und bestrahlt wurde, ist nicht ausschchlussrelevant, gemäß Ausschlusskriterium 2). 5. Laufende oder kürzliche (innerhalb von 5 Jahren nach dem Randomisierungsdatum) Hinweise auf eine signifikante Autoimmunerkrankung, die eine Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva erforderte und ein Risiko für immunbedingte Nebenwirkungen nahelegt. Folgendes ist nicht ausschließend: Vitiligo, Asthma im Kindesalter, das sich zurückgebildet hat, Typ-1-Diabetes, residuale Hypothyreose, die nur eine Hormonersatztherapie erfordert, oder Psoriasis, die keine systemische Behandlung benötigt. 6. Teilnahme innerhalb von 4 Wochen nach dem Randomisierungsdatum an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder einem Prüfgerät oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist), wobei Patienten, die an einer klinischen Prüfung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mit ImmunoPET-Reagenz teilgenommen haben, nicht ausgeschlossen sind. 7. Erhalt eines Lebendimpfstoffs innerhalb von 28 Tagen nach dem Randomisierungsdatum. 8. Erhalt einer systemischen Anti-Krebs-Immuntherapie für cSCC. Beispiele für immunmodulierende Agenzien sind unter anderem Blocker von CTLA-4, 4-1BB (CD137) oder OX-40, therapeutische Impfstoffe, Anti-PD-1/PD-L1 oder PI3Kδ-Inhibitoren. 9. Immunsuppressive Kortikosteroid-Dosen (> 10 mg Prednison täglich oder -Äquivalent) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis von Cemiplimab/Placebo. Patienten, die eine kurze Steroidtherapie benötigen (z. B. Prophylaxe für bildgebende Verfahren aufgrund von Überempfindlichkeit gegen Kontrastmittel), sind nicht ausgeschlossen. Personen, die Steroide zur physiologischen Ersatztherapie (d. h. Nebenniereninsuffizienz) einnehmen, sind NICHT ausgeschlossen. 10. Innerhalb von 4 Wochen nach dem Randomisierungsdatum eine Behandlung mit einer zugelassenen systemischen Antikrebstherapie oder Nicht-Erholung von akuten Toxizitäten (d. h. $\leq$ Grad 1 der Baselinewert), mit Ausnahme von Laborveränderungen, wie in den Einschlusskriterien 6, 7 und 8 beschrieben. Patienten, die Bisphosphonate oder Denosumab erhalten, sind nicht ausgeschlossen. 11. Vorherige allogene Stammzelltransplantation oder autologe Stammzelltransplantation. 12. Patienten, die aufgrund von medikamentenbedingter Toxizität dauerhaft die immunmodulierenden Therapien gegen Krebs abgebrochen haben. 13. Enzephalitis, Meningitis oder unkontrollierte Anfälle im Jahr vor dem Screening/der Einschreibung. 14. Patienten mit Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Randomisierungsdatum. 15. Jede Infektion, die eine Hospitalisierung und/oder intravenöse Antibiotikatherapie innerhalb von 2 Wochen nach dem Randomisierungsdatum erforderte. 16. Aktive Tuberkulose. 17. Unkontrollierte Infektion mit dem humanen Immunschwächevirus (HIV), Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virus (HBV oder HCV); oder Diagnose einer Immunschwäche. - Patienten mit bekanntem HIV, die eine kontrollierte Infektion haben (nicht nachweisbare Viruslast (HIV RNA PCR) und CD4-Zahl über 350, entweder spontan oder unter stabiler antiviraler Therapie), sind erlaubt. Bei Patienten mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		kontrollierter HIV-Infektion erfolgt die Überwachung gemäß den lokalen Standards. - Patienten werden beim Screening auf HBV und HCV getestet. - Patienten mit HBV (Hepatitis-B-Oberflächenantigen positiv; HepBsAg+), die eine kontrollierte Infektion haben (Serum-HBV-DNA-PCR, die unter der Nachweisgrenze liegt UND antivirale Therapie für HBV erhalten), sind erlaubt. Patienten mit kontrollierten Infektionen müssen einer regelmäßigen Überwachung der HBV-DNA unterzogen werden. Patienten müssen mindestens 6 Monate über die letzte Dosis des Prüfpräparats hinaus in antiviraler Therapie bleiben. - Patienten, die HCV-Antikörper positiv (HCV Ab+) sind und eine kontrollierte Infektion haben (nicht nachweisbares HCV-RNA durch PCR, entweder spontan oder als Reaktion auf eine erfolgreiche vorherige Therapie gegen HCV), sind erlaubt. 18. Vorgeschichte einer immunbedingten Pneumonitis innerhalb der letzten 5 Jahre. 19. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung (z. B. idiopathische Lungenfibrose, organisierende Pneumonie) oder aktiver, nicht-infektiöser Pneumonitis, die eine immunsuppressive Dosis von Glukokortikoiden zur Unterstützung der Behandlung erforderte. Eine Vorgeschichte von Strahlenpneumonitis im Strahlenfeld ist erlaubt, solange die Pneumonitis ≥ 6 Monate vor dem Randomisierungsdatum abgeklungen ist. 20. Vorgeschichte dokumentierter allergischer Reaktionen oder akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, die auf Antikörperbehandlungen zurückzuführen sind. 21. Bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegen einen der Hilfsstoffe im Cemiplimab-Arzneimittelprodukt. 22. Patienten mit einer Vorgeschichte von Organtransplantationen (Patienten mit vorherigen Hornhauttransplantationen sind nicht ausgeschlossen). 23. Jede medizinische Begleiterkrankung, Befund bei der körperlichen Untersuchung oder metabolische Dysfunktion oder klinisch-laborchemische Auffälligkeit, die nach Meinung des Prüfers den Patienten ungeeignet für die Teilnahme an einer klinischen Studie macht, aufgrund hoher Sicherheitsrisiken und/oder der Möglichkeit, die Interpretation der Studienergebnisse zu beeinflussen. 24. Bekannte psychiatrische oder Substanzmissbrauchsstörungen, die die Teilnahme an den Anforderungen der Studie beeinträchtigen würden. 25. Mitglied des klinischen Studienteams oder dessen unmittelbare Familie. 26. Frauen mit positivem Serum-β-humanes Choriongonadotropin (HCG) Schwangerschaftstest beim Screening/Baseline-Besuch. Bei positivem Test muss die Schwangerschaft durch Ultraschall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausgeschlossen werden, damit die Patientin teilnahmeberechtigt ist. 27. Stillende Frauen. 28. Frauen im gebärfähigen Alter (WOCBP)* oder sexuell aktive Männer**, deren Partner WOCBP sind, die nicht bereit sind, vor der ersten Dosis der Studienbehandlung, während der Studie und für mindestens 180 Tage nach der letzten Dosis eine hochwirksame Empfängnisverhütung anzuwenden. *Hochwirksame Verhütungsmethoden für Frauen umfassen: a. Stabile Anwendung kombinierter (Östrogen- und Gestagen-haltige) hormoneller Verhütung (oral, intravaginal, transdermal) oder Gestagen-haltiger hormoneller Verhütung (oral, injizierbar, implantierbar), die 2 oder mehr Menstruationszyklen vor dem Screening begonnen wurde. b. Intrauterine Vorrichtung (IUD); intrauterines hormonfreisetzendes System (IUS). c. Bilaterale Tubenligatur. d. Vasektomierter Partner[‡] und/oder e. Sexuelle Enthaltsamkeit^{† ‡}. Frauen im gebärfähigen Alter sind definiert als Frauen, die eine Episode von Menstruation hatten und noch nicht die Menopause erreicht haben oder chirurgisch steril geworden sind, wie unten beschrieben. Ein postmenopausaler Zustand ist definiert als keine Menstruation für 12 Monate ohne alternative medizinische Ursache. Ein hoher Follikel-stimulierender Hormon (FSH)-Spiegel im postmenopausalen Bereich kann verwendet werden, um einen postmenopausalen Zustand bei Frauen zu bestätigen, die keine hormonelle Verhütung oder hormonelle Ersatztherapie verwenden. In Abwesenheit von 12 Monaten Amenorrhoe ist eine einzelne FSH-Messung jedoch unzureichend, um das Auftreten eines postmenopausalen Zustands zu bestimmen. Die obigen Definitionen entsprechen den Richtlinien der Clinical Trial Facilitation Group (CTFG). Schwangerschaftstests und Empfängnisverhütung sind nicht erforderlich für Frauen mit dokumentierter Hysterektomie oder Tubenligatur. ** Männliche Studienteilnehmer mit WOCBP-Partnern sind verpflichtet, Kondome zu verwenden, es sei denn, sie sind vasektomiert[‡] oder praktizieren sexuelle Enthaltsamkeit^{† ‡}. † Sexuelle Enthaltsamkeit wird nur dann als hochwirksame Methode betrachtet, wenn sie als Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr während der gesamten Risikoperiode im Zusammenhang mit den Studienbehandlungen definiert ist. ‡ Periodische Enthaltsamkeit (Kalender-, symptothermale, post-ovulatorische Methoden), Rückzug (Koitus interruptus), nur Spermizide und die Methode der stillenden Amenorrhoe (LAM)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Weibliche und männliche Kondome sollten nicht zusammen verwendet werden. ¥ Vasektomierter Partner oder vasektomierter Studienteilnehmer muss eine medizinische Beurteilung des chirurgischen Erfolgs erhalten haben.																														
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die 415 randomisierten Patienten in Part 1 wurden an 107 Standorten in 16 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum eingeschlossen.																														
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Intervention Name</th><th>Cemiplimab/Cemiplimab-rwlc/Libtayo®/REGN2810</th><th>Placebo</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Type</td><td>Biologic</td><td>Not applicable</td></tr> <tr> <td>Dose Formulation</td><td>Liquid</td><td>Liquid</td></tr> <tr> <td>Unit Dose Strengths</td><td>350 mg</td><td>Dose strength is not applicable. Placebo will be prepared using the same formulation as that used for cemiplimab without the addition of active substance.</td></tr> <tr> <td>Dosage Frequency</td><td>350 mg Q3W for 48 weeks; 350 mg Q3W for 12 weeks followed by 700 mg Q6W after 12 weeks for an additional 36 weeks for a total treatment duration of 48 weeks</td><td>Same frequency as cemiplimab</td></tr> <tr> <td>Route of Administration</td><td>30-min IV infusion</td><td>30-min IV infusion</td></tr> <tr> <td>Use</td><td>Experimental</td><td>Experimental</td></tr> <tr> <td>IMP or NIMP</td><td>IMP</td><td>IMP</td></tr> <tr> <td>Sourcing</td><td>Provided centrally by the sponsor</td><td>Provided centrally by the sponsor</td></tr> <tr> <td>Packaging and Labeling</td><td>Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.</td><td>Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.</td></tr> </tbody> </table> Abbreviations: IMP, Investigational medicinal product; IV, Intravenous; NIMP, Non-investigational medicinal product; Q3W, Every 3 weeks; Q6W, Every 6 weeks Cemiplimab wird als Flüssigkeit in sterilen Einweg-Durchstechflaschen geliefert. Jede Durchstechflasche enthält Cemiplimab in einer Konzentration von 50 mg/mL. Placebo wird mit derselben Formulierung wie Cemiplimab hergestellt, jedoch ohne die aktive Substanz. Es wird ebenfalls als Flüssigkeit in sterilen Einweg-Durchstechflaschen geliefert und auf die gleiche Weise wie Cemiplimab verabreicht. Cemiplimab 350 mg oder Placebo wird ambulant als 30-minütige (±10 Minuten) intravenöse Infusion alle 3 Wochen verabreicht. Die Zykluslänge beträgt 12 Wochen (4 Behandlungen im Q3W-Zyklus). Nach dem ersten Zyklus (nach 12 Wochen) wird das Regime geändert zu Placebo Q6W oder Cemiplimab 700 mg intravenös als 30-minütige (±10 Minuten) Infusion (36 Wochen im Q6W-Zyklus) für insgesamt bis zu 48 Wochen. Die geplante Behandlungsdauer in Part 1 der Studie beträgt 48 Wochen.	Intervention Name	Cemiplimab/Cemiplimab-rwlc/Libtayo®/REGN2810	Placebo	Type	Biologic	Not applicable	Dose Formulation	Liquid	Liquid	Unit Dose Strengths	350 mg	Dose strength is not applicable. Placebo will be prepared using the same formulation as that used for cemiplimab without the addition of active substance.	Dosage Frequency	350 mg Q3W for 48 weeks; 350 mg Q3W for 12 weeks followed by 700 mg Q6W after 12 weeks for an additional 36 weeks for a total treatment duration of 48 weeks	Same frequency as cemiplimab	Route of Administration	30-min IV infusion	30-min IV infusion	Use	Experimental	Experimental	IMP or NIMP	IMP	IMP	Sourcing	Provided centrally by the sponsor	Provided centrally by the sponsor	Packaging and Labeling	Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.	Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.
Intervention Name	Cemiplimab/Cemiplimab-rwlc/Libtayo®/REGN2810	Placebo																														
Type	Biologic	Not applicable																														
Dose Formulation	Liquid	Liquid																														
Unit Dose Strengths	350 mg	Dose strength is not applicable. Placebo will be prepared using the same formulation as that used for cemiplimab without the addition of active substance.																														
Dosage Frequency	350 mg Q3W for 48 weeks; 350 mg Q3W for 12 weeks followed by 700 mg Q6W after 12 weeks for an additional 36 weeks for a total treatment duration of 48 weeks	Same frequency as cemiplimab																														
Route of Administration	30-min IV infusion	30-min IV infusion																														
Use	Experimental	Experimental																														
IMP or NIMP	IMP	IMP																														
Sourcing	Provided centrally by the sponsor	Provided centrally by the sponsor																														
Packaging and Labeling	Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.	Packaging, storage, and labeling details are provided in the pharmacy manual.																														
6	Zielkriterien																															
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	Primärer Endpunkt DFS: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Krankheitsrezidiv (lokal, regional und/oder fern) oder Tod durch jede Ursache. Patienten ohne Tumorrezidiv oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Sekundäre Endpunkte																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Gesamtüberleben: Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jede Ursache. Patienten, die nicht gestorben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt als lebend zensiert. • Freiheit von lokoregionärem Rezidiv: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten lokoregionären Rezidiv. Patienten ohne lokoregionäres Rezidiv oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. • Freiheit von fernem Rezidiv: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten fernen Rezidiv. Patienten ohne fernes Rezidiv oder Tod werden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. • Kumulative Inzidenz von Sekundärtumoren: Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten primären Endpunktereignisses oder Studienende. • Sicherheit: Gemessen durch die Häufigkeit und Schwere von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs), Todesfällen und Laboranomalien. • Pharmakokinetik und Immunogenität: Bewertung von Cemiplimab-Konzentrationen und ADA in menschlichem Serum. Tertiäre/Exploratorische Endpunkte: • Muster des Krankheitsversagens: Deskriptive Analyse der Prozentsätze von Patienten, bei denen das Krankheitsrezidiv (primärer Endpunkt) auf lokales, regionales oder fernes Rezidiv zurückzuführen ist. • Geografische/regionale Unterschiede: Untersuchung der regionalen Variationen in der Verabreichung der postoperativen Bestrahlung bei Patienten mit Hochrisiko-cSCC. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Hochrisiko-cSCC, die mit adjuvantem Cemiplimab oder beobachtendem Abwarten behandelt wurden, basierend auf EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-3L. • Molekulare Merkmale: Untersuchung der Assoziationen zwischen der klinischen Wirksamkeit von Cemiplimab und molekularen Merkmalen in prätherapeutischen Tumorproben. • Plasma ctDNA: Analyse der Assoziationen zwischen der klinischen Wirksamkeit von Cemiplimab und der Detektion von ctDNA vor der Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es wurden keine post-hoc definierten Zielkriterien oder Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn identifiziert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlen wurden basierend auf der statistischen Analyse des primären Endpunkts DFS bestimmt. Die Berechnung erfolgte unter Berücksichtigung der erwarteten Ereignisrate und der geplanten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zwischenanalysen. Die „Lan-DeMets O’Brien-Fleming spending function“ wurde verwendet, um den Typ-I-Fehler zu kontrollieren, und es wurden spezifische Alpha-Grenzen für die Zwischen- und Endanalysen definiert. Die endgültige Fallzahl von 415 Patienten (209 im Cemiplimab-Arm und 206 im Arm, der beobachtendes Abwarten erhält) wurde festgelegt, um eine robuste statistische Aussagekraft für die Wirksamkeitsanalyse zu gewährleisten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren drei Zwischenanalysen (IA1, IA2, IA3) für den primären Endpunkt DFS vorab im Studienprotokoll festgelegt. Die „Lan-DeMets O’Brien-Fleming spending function“ wurde verwendet, um den Typ-I-Fehler zu kontrollieren. Die Kriterien für die Zwischenanalysen basierten auf der Anzahl der Ereignisse für DFS und spezifischen Alpha-Grenzen: • IA1: ~83 Ereignisse, Z-Wert = 2,9525, Alpha (2-seitig) = 0,0032. • IA2: ~107 Ereignisse, Z-Wert = 2,5833, Alpha (2-seitig) = 0,0098. • IA3: ~132 Ereignisse, Z-Wert = 2,3081, Alpha (2-seitig) = 0,0210. • Finale Analyse: ~165 Ereignisse, Z-Wert = 2,0331, Alpha (2-seitig). Bei IA1 wurde die vorab festgelegte Wirksamkeitsschwelle für DFS überschritten, und das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) empfahl, dass der Sponsor aggregierte Daten nach Behandlungsarm einsehen darf, ohne die Zuordnung einzelner Patienten zu entblenden. Die Studie wurde weiterhin als doppelblind durchgeführt, um die langfristigen Nutzen-Risiko-Daten zu charakterisieren. Ein vorzeitiger Studienabbruch war nicht vorgesehen, da die Studie trotz positiver Ergebnisse bei IA1 fortgesetzt wurde, um zusätzliche Langzeitdaten zu sammeln.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung wurde zentral über ein Interactive Web Response System (IWRS) durchgeführt. Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis randomisiert, um entweder Cemiplimab oder beobachtendes Abwarten zu erhalten. Die Randomisierung erfolgte in verblindeter Weise gemäß einem zentralen Randomisierungsschema, das dem zuständigen Studienpharmakologen oder einer qualifizierten Vertretung bereitgestellt wurde.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde durch folgende Stratifizierungsfaktoren ausgeglichen: • Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-Tumors: Kopf-Hals (HN) vs. Nicht-Kopf-Hals (non-HN).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geografische Region: Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt (ROW). - Hochrisiko-Kategorie: Nodal vs. ausschließlich nicht-nodal. - ECOG PS: 0 vs. 1. - CLL-Anamnese: Vorhandensein oder Fehlen. Die Stratifizierungsfaktoren „Hochrisiko-Kategorie“, „ECOG PS“ und „CLL-Anamnese“ wurden ausschließlich zur Ausbalancierung der Behandlungszuweisung verwendet und nicht in das statistische Modell für die Analyse des primären Endpunkts einbezogen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurden wie folgt durchgeführt: - Randomisierungsmethode: Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsarmen erfolgte zentral über ein Interactive Web Response System (IWRS). Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis randomisiert, um entweder Cemiplimab oder beobachtendes Abwarten zu erhalten. - Geheimhaltung der Behandlungsfolge: Die Studie war doppelblind. Patienten, Prüfer und Studienpersonal blieben während der gesamten Studiendauer über die Behandlungszuweisung verblindet, außer in spezifischen Fällen, die im Protokoll beschrieben sind (z. B. bei Sicherheitsereignissen oder Krankheitsrezidiven, die eine Entblindung erforderlich machten). Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung vollständig gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral und wurde durch ein Randomisierungsschema gesteuert, das ausschließlich dem Studienpharmakologen oder einer qualifizierten Vertretung zugänglich war. Die Studienmedikation wurde mit einem Nummerierungssystem versehen, um die Blindheit zu gewährleisten. Listen, die die Medikamentennummern mit den Produktchargennummern verknüpfen, wurden von den zuständigen Gruppen verwaltet und waren für das Studienpersonal nicht zugänglich.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde	<u>Part 1 der Studie:</u> Patienten, die Hauptprüfer und das Studienpersonal waren verblindet gegenüber den Randomisierungszuweisungen. Dies wurde durch ein doppelblindes, placebokontrolliertes Design gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein interaktives Sprach-/Web-Antwortsystem, um Verzerrungen zu minimieren. Eine Entblindung war nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt, z. B. bei Krankheitsrezidiven oder Sicherheitsereignissen, wobei nur betroffene Patienten und relevante Personen (z. B. Studienpharmazeuten) unverblindet wurden. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Verblindung vorgenommen?	Randomisierung wurde nach anatomischer Region des Tumors, geographischer Region, Hochrisiko-Kategorie, ECOG PS und Krankheitsgeschichte mit CLL stratifiziert. <u>Part 2 der Studie:</u> Wurde nicht verblindet, da hier eine optionale Behandlung mit Cemiplimab nach Krankheitsrezidiv durchgeführt wurde.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Cemiplimab und Placebo wurden den Patienten in Form einer intravenösen Infusion verabreicht. Beide Substanzen wurden als sterile Flüssigkeit in Einzeldosis-Fläschchen bereitgestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielkriterien</u> Hypothesentests zwischen den beiden Behandlungsarmen wurden unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Das Hazard Ratio (HR) und dessen 95 %-Konfidenzintervall (KI) wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt, wobei Efrons Methode zur Behandlung von gebundenen Ereigniszeiten verwendet wurde und die Behandlung als Kovariate diente. Sowohl der Log-Rank-Test als auch das Cox-Regressionsmodell wurden nach den für die Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren stratifiziert, die durch Electronic Data Capture (EDC) bestimmt wurden: anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCCs HN-Bereich (HN) vs. Nicht-HN-Bereich (nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt). Die Kaplan-Meier-Kurven wurden nach Behandlungsarm dargestellt. Das mediane DFS sowie dessen 95-%-KI wurden für jeden Behandlungsarm unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode präsentiert. Kaplan-Meier-Schätzungen mit zweiseitigen 95-%-KI zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 12, 24, 36 und 48 Monate) wurden berichtet. <u>Sekundäre Zielkriterien</u> Das Gesamtüberleben (OS), die Freiheit von lokoregionären Rezidiven und Freiheit von Fernrezidiven wurden wie folgt analysiert: Das HR und dessen 95-%-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt, wobei die Behandlungsgruppe als Kovariate und die anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCCs (HN vs. nicht-HN) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt) als Stratifikationsfaktoren verwendet wurden. Kaplan-Meier-Schätzungen, einschließlich des Medians und der ereignisfreien Rate zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. 12, 24, 36 und 48 Monate), wurden zusammen mit zweiseitigen 95-%-KI für jede Behandlungsgruppe präsentiert. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die annualisierten Raten von sekundären Primärtumoren (SEKUNDÄRTUMOREN) und der Anteil der Patienten, die während des Zeitraums von der Randomisierung bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments sowie während der Studienperiode (ohne Teil 2 der Studie) SEKUNDÄRTUMOREN entwickelten, wurden für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die annualisierte Rate von SEKUNDÄRTUMOREN während der beiden oben definierten Beobachtungszeiträume wurde unter Verwendung eines negativen Binomialmodells analysiert. Das Modell umfasste die Anzahl der während des Beobachtungszeitraums aufgetretenen SEKUNDÄRTUMOREN als abhängige Variable, wobei die Behandlungsgruppe und die beiden für den primären Endpunkt der Wirksamkeit verwendeten Stratifikationsfaktoren als Kovariaten dienten. Die geschätzte annualisierte SEKUNDÄRTUMOREN-Rate für jede Behandlungsgruppe und deren zweiseitiges 95-%-KI wurden berichtet. Das Ereignisratenverhältnis von Cemiplimab und Placebo wurde mit einem zweiseitigen 95-%-KI dargestellt. <u>Explorative Analysen</u> Explorative Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Full-Analysis-Set-Population (FAS) basierend durchgeführt. Das Muster des Versagens (lokoregionales Rezidiv oder Fernmetastasen) für den primären Endpunkt dieser Studie wurde deskriptiv für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Informationen zu geografischen/regionalen Variationen in der Verabreichung der postoperativen Bestrahlung wurden von einem unabhängigen Expertengremium unter der Leitung der Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) analysiert und in einem separaten Bericht zusammengefasst. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde mit dem Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) bewertet, und der allgemeine Gesundheitsstatus sowie die Gesundheitsnutzwerte wurden mit dem EuroQoL 5 Dimensions 3 Levels (EQ-5D-3L) bewertet. Die Analyse der PRO-Daten wurde in einem separaten PRO SAP detailliert beschrieben und ist weiter unten zusammenfassend dargestellt. Das DFS wurde deskriptiv zwischen Patienten verglichen, die mit adjuvantem Cemiplimab behandelt wurden, und solchen, die Placebo erhielten, innerhalb der PD-L1-Biomarker-Subgruppen, die durch Tumorzell-Expressionswerte von $\geq 1\%$ und $< 1\%$ mittels IHC-Assay (SP263, Roche/Ventana) definiert wurden. Ebenso wurde das DFS deskriptiv zwischen Patienten verglichen, die mit adjuvantem Cemiplimab behandelt wurden, und solchen, die Placebo erhielten, innerhalb der Subgruppen, die durch molekulare Resterkrankung (MRD, definiert durch ctDNA) sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durch die Tumormutationslast (TMB) zum Ausgangszeitpunkt definiert wurden. Die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß REKIST Version 1.1, basierend auf der Bewertung durch den Prüfarzt, wurde für Patienten, die Cemiplimab in Teil 2 erhielten, deskriptiv zusammengefasst. Kontinuierliche Daten wurden durch die Anzahl der Beobachtungen (N), die Anzahl der fehlenden Beobachtungen (N-miss), den Mittelwert, die Standardabweichung (SD), den Median, das erste und dritte Quartil, die Interquartil-Spanne (IQR), das Minimum (min) und das Maximum (max) beschrieben. Kategoriale Daten wurden durch die Anzahl (n) und den Prozentsatz (%) der Patienten in jeder Kategorie dargestellt. Fehlende und ungültige Beobachtungen wurden als separate Kategorien tabellarisch aufgeführt. Die Berechnung von Anteilen schloss die Kategorien "fehlend/ungültig" nicht ein. Aufgrund des explorativen Charakters der Analysen wurde keine Anpassung für Mehrfachvergleiche vorgenommen, und die zugehörigen p-Werte wurden als nominal, aber nicht als bestätigend betrachtet. Sofern nicht anders angegeben, wurden alle Zusammenfassungen nach Behandlungsgruppe dargestellt. Alle Datenverarbeitungen, Zusammenfassungen und Analysen wurden mit SAS-Version 9.4 (SAS Institute, North Carolina) durchgeführt. Umgang mit fehlenden Daten <i>Fehlende Items</i> Im Falle fehlender Items (d. h. spezifische Antworten innerhalb eines Besuchs fehlten) wurden die Scores gemäß den Anweisungen in den Scoring-Handbüchern für jedes der PRO-Instrumente berechnet. <i>Patientenstatus</i> Der Patientenstatus nach Behandlungsgruppe wurde für alle PRO-Bewertungszeitpunkte bereitgestellt: • Die Anzahl der Patienten, bei denen eine PRO-Bewertung erwartet wurde. • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen aufgrund eines Krankheitsrezidivs keine PRO-Bewertung erwartet wurde. • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen keine PRO-Bewertung erwartet wurde. • Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen aufgrund von Todesfällen keine PRO-Bewertung erwartet wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, bei denen aus anderen Gründen keine PRO-Bewertung erwartet wurde. Gemäß dem Protokoll wurde von einem Patienten in Teil 1 erwartet, dass er die PRO-Bewertung bei den im Protokoll angegebenen geplanten Besuchen abschließt, solange der Patient am Leben war und sich noch in der Studienbehandlung befand. Wenn ein Patient die Studienbehandlung während des geplanten Behandlungszeitraums (48 Wochen) ohne Krankheitsrezidiv abbrach, wurde erwartet, dass dieser Patient die PRO-Bewertung beim End-of-Treatment-Besuch (EOT) und anschließend bei der Nachbeobachtung in Teil 1 bis zum Krankheitsrezidiv abschließt. Der Patientenstatus nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkten wurde auch grafisch dargestellt. PRO-Rücklaufquote Die Abschlussrate auf Instrumenten- und Skalenebene wurde zu jedem Zeitpunkt für jedes Instrument in der FAS-Population berichtet: Instrumentenebene (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L): - Unkorrigierte Abschlussrate: - Die unkorrigierte Abschlussrate wurde zu jedem Zeitpunkt berechnet als die Anzahl der Patienten, die mindestens die Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments erfüllten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der FAS-Population. - Für EORTC QLQ-C30 wurden die Mindestanforderungen für die Bewertung definiert als mindestens eine gültige Skala (d. h. mindestens eine Skala durfte nicht fehlen). - Für EQ-5D-3L wurden die Mindestanforderungen definiert als das Vorhandensein aller Werte (d. h. die 5 Dimensionen und der VAS-Wert (visuelle Analogskala) mussten verfügbar sein). - Korrigierte Abschlussrate: - Die korrigierte Abschlussrate wurde bei Patienten berechnet, bei denen eine PRO-Bewertung erwartet wurde (siehe Abschnitt 7.3 für die Definition von „erwartet“). - Folgende Angaben wurden bereitgestellt: - Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die mindestens die Mindestanforderungen für die Bewertung des Instruments erfüllten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Grafische Darstellung: Die Abschlussraten auf Instrumentenebene (nur korrigiert) wurden nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt grafisch dargestellt. Skalenebene (EORTC QLQ-C30 GHS/QoL, Funktionsskalen und Symptomskalen, EQ-5D-3L VAS): - Unkorrigierte Abschlussrate: - Die unkorrigierte Abschlussrate wurde zu jedem Zeitpunkt berechnet als die Anzahl der Patienten, die mindestens die Mindestanforderungen für die Bewertung der Skala erfüllten, geteilt durch die Anzahl der Patienten in der FAS-Population. - Für EORTC QLQ-C30 wurden die Mindestanforderungen definiert als mindestens die Hälfte der Items für die jeweilige Skala, die nicht fehlten. - Für EQ-5D-3L wurde die Mindestanforderung definiert als ein nicht fehlender VAS-Wert. - Korrigierte Abschlussrate: - Die korrigierte Abschlussrate wurde bei Patienten berechnet, bei denen eine PRO-Bewertung erwartet wurde. - Folgende Angaben wurden bereitgestellt: - Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die mindestens die Mindestanforderungen für die Bewertung der Skala erfüllten. Deskriptive Analyse Eine deskriptive Analyse wurde für die folgenden Schlüsselskalen durchgeführt: - EORTC QLQ-C30: 1 GHS/QoL-Skala (Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität), 5 Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), 2 Symptomskalen mit mehreren Items (Fatigue, Schmerz) und 1 Einzelsymptomskala (Finanzielle Schwierigkeiten). - EQ-5D-3L: - VAS-Wert (visuelle Analogskala). Für die oben genannten Skalenwerte wurde für die FAS-Population Folgendes bereitgestellt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eine Tabelle mit deskriptiven Statistiken der Werte sowie ein Liniendiagramm mit den Mittelwerten und den entsprechenden 95-%-KI, dargestellt nach Behandlungsgruppe bei jeder PRO-Bewertung. Longitudinale Analyse der Änderung vom Baselinewert Die Veränderung der PRO-Werte vom Baselinewert wurde weiter unter Verwendung eines auf der Restricted Maximum Likelihood (REML) basierenden Ansatzes für Mixed Model Repeated Measures (MMRM) analysiert (Brown und Prescott 2006). Das MMRM ging davon aus, dass die fehlenden Beobachtungen zufällig fehlen (MAR). Die Analyse wurde an der FAS-Population durchgeführt, die aus Patienten bestand, die Baselinewerte und mindestens eine PRO-Bewertung bei der Nachbeobachtung hatten. Separate MMRM-Analysen wurden für die folgenden Schlüsselskalen durchgeführt: • EORTC QLQ-C30: • 1 GHS/QoL-Skala (Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität), • 5 Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), • 2 Symptomskalen mit mehreren Items (Fatigue, Schmerz) und • 1 Einzelsymptomskala (Finanzielle Schwierigkeiten). • EQ-5D-3L: • VAS-Wert (visuelle Analogskala). Mixed Model Repeated Measures Die primäre longitudinale Analyse wurde unter Verwendung eines MMRM-Ansatzes basierend auf den beobachteten Daten durchgeführt, d. h. Daten, die zu jedem Zeitpunkt erhoben wurden, ohne vorherige Werte fortzuschreiben. Daten von geplanten Besuchen (Zyklen 1–4), während die Patienten noch in der Studienbehandlung waren, wurden in die Analyse einbezogen. Daten von EOT-Besuchen, ungeplanten Besuchen oder Nachbeobachtungsbewertungen wurden nicht berücksichtigt. Das primäre Ziel dieser Analyse war es, die Behandlungsunterschiede am Tag 1 von Zyklus 4 (C4D1, 36 Wochen) zu untersuchen. Die Analyse umfasste Zeitpunkte, an denen mindestens 10 Patienten pro Behandlungsgruppe auswertbare Daten hatten. Die abhängige Variable war die Veränderung vom Baselinewert bei jeder PRO-Bewertung. Das Modell umfasste den Behandlungsarm und den Zeitpunkt als feste kategoriale Faktoren sowie den Baselinewert der PRO-Skala (für diese Skala), Interaktionsterm zwischen Baselinewert und Zeitpunkt sowie zwischen Behandlung und Zeitpunkt. Diese Faktoren blieben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		unabhängig von ihrer Signifikanz im Modell. Die folgenden Stratifikationsfaktoren wurden ebenfalls als feste kategoriale Faktoren in das Modell aufgenommen: • Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCCs: Kopf und Hals vs. Nicht-Kopf und Hals. • Geografische Region: Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt. Das Modell präsentierte Least Squares (LS)-Mittelwertschätzungen, Standardfehler, 95-%-KI und nominale p-Werte (falls zutreffend) für die mittleren Veränderungen vom Baselinewert bis zu jedem Besuch (C2D1 wurde als primär betrachtet) – nach Behandlungsarm. Die beobachteten mittleren Veränderungswerte vom Baselinewert bis zu jedem Besuch pro Behandlungsarm wurden ebenfalls berichtet. Ein Diagramm der LS-Mittelwerte mit den entsprechenden 95-%-KIs wurde erstellt. Zusätzlich wurden der beobachtete Gesamtdurchschnittswert und der LS-Mittelwert berechnet, um die durchschnittliche Veränderung vom Baselinewert über alle Zeitpunkte hinweg zu schätzen, wobei jedem Besuch das gleiche Gewicht gegeben wurde. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) einschließlich 95-%-KI (Hedges' g als Maß für die Effektgröße) und die beobachtete mittlere Differenz einschließlich 95 %-KI und p-Wert wurden ebenfalls angegeben. Die Analyse wurde mit PROC MIXED in SAS durchgeführt. Das Modell nahm eine unstrukturierte Kovarianz zwischen den wiederholten Messungen innerhalb eines Patienten an. Falls der Algorithmus nicht konvergierte, wurde zuerst eine heterogene Toeplitz-Struktur (TOEPH-Option in SAS PROC MIXED) und anschließend AR(1) als Kovarianzstruktur verwendet, um die Konvergenz zu erreichen. Die Freiheitsgrade wurden mit der Kenward-Roger-Approximation geschätzt. Die oben als kategorial aufgeführten Variablen wurden in die CLASS-Anweisung des Verfahrens aufgenommen. Die eindeutige Patientenkenntung wurde ebenfalls als Klassifikationsvariable aufgenommen. Eine REPEATED-Anweisung über die Besuche wurde mit der eindeutigen Patientenkenntung als SUBJECT-Variable in der REPEATED-Anweisung aufgenommen. Nach der primären longitudinalen Analyse wurde ein sekundäres Modell für Schlüsselskalen der PRO-Scores durchgeführt, das alle PRO-Bewertungen (reguläre Zyklusbesuche, EOT und Nachbeobachtung) einbezog. Hierbei wurde der Studientag als kontinuierliche Zeitvariable verwendet, falls die primäre longitudinale Analyse mit Zeitpunkt als festem kategorialem Faktor signifikante Ergebnisse zeigte. Die Analyse mit PROC MIXED wurde mit denselben abhängigen Variablen wie in der primären MMRM durchgeführt, jedoch mit einem kubischen Spline-Modell für kontinuierliche Zeit anstelle der diskreten Zykluszeiten mit REPEATED-Kovarianzstruktur. Der Behandlungseffekt (d. h. der Unterschied in der Veränderung vom

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Baselinewert zwischen Cemiplimab und Placebo) wurde alle sechs Monate (26, 52, 78, 104, 130, 156 Wochen) geschätzt; andere Zeitpunkte wurden ebenfalls geschätzt. Responder-Analyse Der Anteil der Patienten mit Verbesserung, Stabilität oder Verschlechterung anhand vordefinierter Schwellenwerte definiert) wurde bei jeder PRO-Bewertung nach Behandlungsarm zusammengefasst. Der Nenner in dieser deskriptiven Analyse war die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten beim jeweiligen Besuch. Das 95 %-KI für den Behandlungsunterschied zwischen den Armen wurde ebenfalls berichtet. Die Analyse wurde an der FAS-Population durchgeführt und umfasste nur Patienten, die eine Bewertung zu Beginn der Studie (Baseline) und mindestens eine Bewertung nach der Baseline hatten. Wie bei der longitudinalen Analyse in wurde diese Responder-Analyse für jede der folgenden Schlüsselskalen durchgeführt: • EORTC QLQ-C30: • 1 GHS/QoL-Skala (Globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität), • 5 Funktionsskalen (Physische Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion), • 2 Symptomskalen mit mehreren Items (Fatigue, Schmerz) und • 1 Einzelsymptomskala (Finanzielle Schwierigkeiten). • EQ-5D-3L: • VAS-Wert (visuelle Analogskala). Ereigniszeitanalyse Kaplan-Meier (KM)-Kurven wurden verwendet, um die Verteilung von TTFD (Time to First Deterioration) und TTCD (Time to Confirmed Deterioration) zu schätzen. Der 50. Perzentilwert der KM-Schätzungen wurde verwendet, um die mediane Dauer von TTFD und TTCD zu bestimmen. Das erste (Q1) und dritte Quartil (Q3) der Dauer von TTFD und TTCD wurden ebenfalls berichtet. Ein zweiseitiges 95-%-KI wurde für diese Schätzungen bereitgestellt. Die entsprechenden KM-Diagramme wurden sowohl für die primäre als auch für die Sensitivitätsanalyse erstellt. Die medianen TTFD- und TTCD-Werte wurden zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen, wobei die folgenden Stratifikationsfaktoren ebenfalls in das Modell aufgenommen wurden: • Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCCs: HN vs. nicht-HN und Hals.

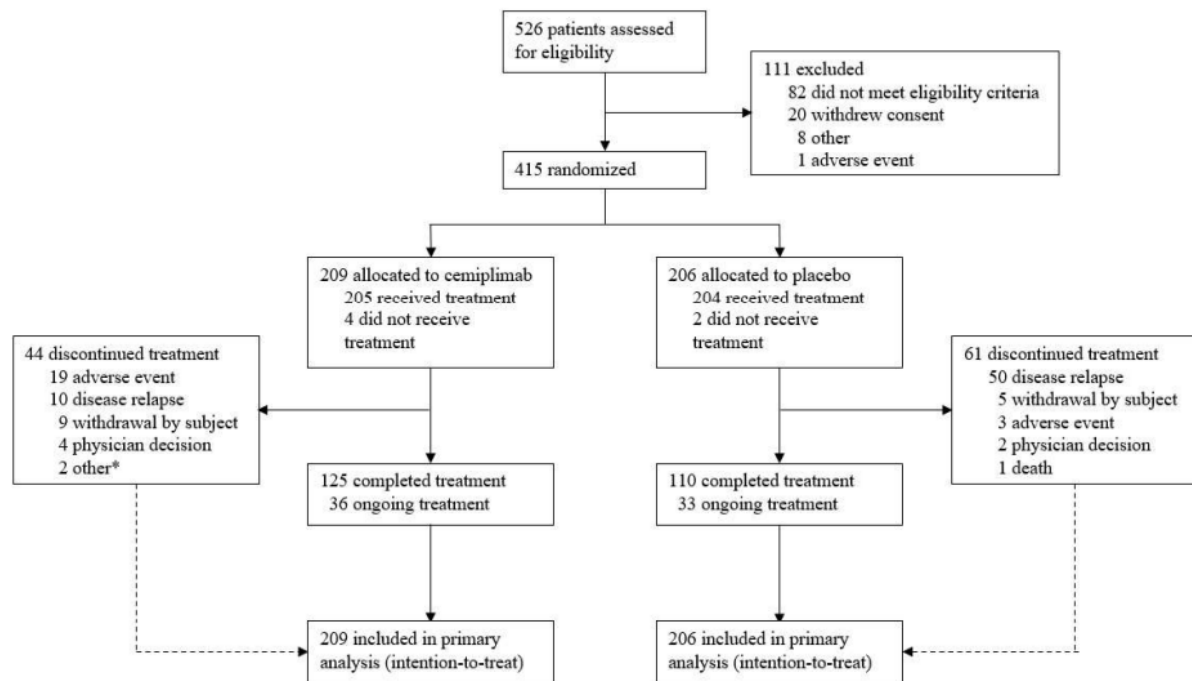
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geografische Region: Nordamerika vs. Australien/Neuseeland vs. Rest der Welt. Analog wurde ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet. Software: Die SAS-Prozedur PROC LIFETEST wurde für die KM-Analyse verwendet. Das Cox-Proportional-Hazard-Regressionsmodell wurde mit PROC PHREG (SAS-Prozedur) durchgeführt. Die Analysen wurden separat für die Schlüsselskalen des EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D-3L VAS durchgeführt (siehe Abschnitt 6). Dabei wurden zwei Szenarien betrachtet: Primäre Analyse: Der Tod wurde nicht als Verschlechterungsereignis betrachtet. Sensitivitätsanalyse: Der Tod wurde als Verschlechterungsereignis betrachtet. Alle PRO-Bewertungen, einschließlich der EOT- (End-of-Treatment) und Nachbeobachtungsbewertungen (FU), wurden in die Ereigniszeitanalyse einbezogen. Einfluss eines Rezidivs auf die HRQoL und die finanzielle Belastung Um den Einfluss eines Rezidivs auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und die finanzielle Belastung (FI) besser zu verstehen, wurden die Schlüsselskalen des EORTC QLQ-C30 und die EQ-5D-3L VAS-Werte analysiert (bei Patienten mit Daten nach dem Rezidiv). Dabei wurden die letzte Bewertung vor dem Rezidiv und die erste Bewertung nach dem Rezidiv verwendet. - Einschlusskriterien: Die Analyse wurde an der FAS-Population durchgeführt und umfasste nur Patienten, die eine Bewertung vor dem Rezidiv und mindestens eine Bewertung nach dem Rezidiv hatten. Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn die Anzahl der Patienten mindestens 10 betrug. - Deskriptive Analyse: - Die PRO-Werte vor und nach dem Rezidiv (unabhängig von der Behandlungsgruppe) wurden deskriptiv analysiert. - Die Veränderung von der unmittelbaren Bewertung vor dem Rezidiv zur unmittelbaren Bewertung nach dem Rezidiv wurde ebenfalls deskriptiv analysiert. Einfluss eines SEKUNDÄRTUMOREN auf die HRQoL Eine ähnliche deskriptive Analyse wurde durchgeführt, um den Einfluss eines SEKUNDÄRTUMOREN auf die HRQoL besser zu verstehen. Die Skalenwerte wurden analysiert und verglichen, indem die Bewertungen vor dem SEKUNDÄRTUMOREN und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach dem SEKUNDÄRTUMOREN (entsprechend dem Biopsiedatum) verwendet wurden, in derselben Weise wie bei einem Rezidiv. Einschlusskriterien: - Die Analyse wurde an der FAS-Population durchgeführt und umfasste nur Patienten, die eine Bewertung vor dem SEKUNDÄRTUMOREN und mindestens eine Bewertung nach dem SEKUNDÄRTUMOREN hatten (sofern Daten verfügbar waren). - Die Analyse wurde nur durchgeführt, wenn der Effekt von adjuvanter Cemiplimab im Vergleich zu Placebo auf die kumulative Inzidenz von SEKUNDÄRTUMOREN nach Operation und Bestrahlung signifikant war und die Anzahl der Patienten mindestens 10 betrug. <u>Hypothesentestmethoden und Kontrolle der Multiplizität</u> Die familienweise Fehlerwahrscheinlichkeit (Typ-I-Fehler) für die Studie wurde streng auf ein zweiseitiges α von 0,05 kontrolliert. Primärer Endpunkt (DFS): - Die Typ-I-Fehlerwahrscheinlichkeit für die Zwischen- und Abschlussanalysen des primären Endpunkts DFS wurde mit der O'Brien-Fleming-Spending-Funktion bei einem zweiseitigen α von 0,05 kontrolliert. Sekundäre Endpunkte: - Alle sekundären Endpunkte wurden deskriptiv zusammengefasst und nicht getestet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Subgruppenanalysen konnten durchgeführt werden, um die Konsistenz des Behandlungseffekts über verschiedene demografische und Ausgangsmerkmale hinweg zu bestimmen. Der Behandlungseffekt zwischen den Gruppen, zusammen mit dem nominalen 95 %-KI für den primären Endpunkt, wurde für jede der folgenden Subgruppen geschätzt: - Alter (< 65 Jahre, $\geq$ 65 Jahre; < 65 Jahre, $\geq$ 65 Jahre und < 75 Jahre, $\geq$ 75 Jahre) - Geschlecht (Männlich, Weiblich) - Ethnie (Weiß, Nicht-weiß) - Anatomische Region des resezierten Hochrisiko-cSCCs: HN vs. nicht-HN - Geografische Region (Nordamerika, Australien/Neuseeland, Rest der Welt) - Hochrisikomerkmale (Nodal, ausschließlich Nicht-Nodal) - ECOG-Status (0, 1) - Vorgeschichte einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) (vorhanden oder nicht vorhanden) Eine explorative Analyse des DFS konnte basierend auf dem Dosierungsschema durchgeführt werden (Patienten, die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ausschließlich 350 mg alle 3 Wochen erhielten, und Patienten, die die Möglichkeit hatten, auf 700 mg alle 6 Wochen zu wechseln). Das HR mit nominalem 95-%-KI zwischen den Cemiplimab- und Placebo-Armen wurde deskriptiv für jedes Dosierungsschema zusammengefasst. <u>Sensitivitätsanalyse</u> Zusätzlich zur primären Analyse wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, indem Ereignisse nach einer neuen Krebstherapie (Bestrahlung, systemische Therapie außer Hormontherapie) beim letzten Krankheitsstatus vor der neuen Krebstherapie zensiert wurden.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert: n = 415 Cemiplimab n = 209; beobachtendes Abwarten n = 206 b) Behandlung erhalten: Cemiplimab n = 205; beobachtendes Abwarten n = 204 c) in der Analyse berücksichtigt: Alle 415 randomisierten Patienten wurden in die Full Analysis Set (FAS) eingeschlossen, das für die Analyse des primären Zielkriteriums verwendet wurde
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nach der Randomisierung wurden insgesamt 53 Patienten aus der Studie ausgeschlossen, wobei die Gründe wie folgt angegeben sind: Nicht behandelte Patienten: Sechs Patienten (1,4 %) erhielten keine Studienmedikation, darunter vier aus der Cemiplimab-Gruppe (1,9 %) und zwei aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (1,0 %). Studienabbruch: 53 Patienten (12,8 %) beendeten die Studie nicht, darunter 22 aus der Cemiplimab-Gruppe (10,5 %) und 31 aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (15,0 %). Todesfälle: 25 Patienten (6,0 %), davon 12 aus der Cemiplimab-Gruppe (5,7 %) und 13 aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (6,3 %). Widerruf der Einwilligung: 11 Patienten (2,7 %), davon zwei aus der Cemiplimab-Gruppe (1,0 %) und neun aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (4,4 %).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Prüfarztes: Vier Patienten (1,0 %), jeweils zwei aus jeder Gruppe. Anforderung des Sponsors: Drei Patienten (0,7 %), davon einer aus der Cemiplimab-Gruppe (0,5 %) und zwei aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (1,0 %). Krankheitsrezidiv: Zwei Patienten (0,5 %) aus der Cemiplimab-Gruppe. Andere Gründe: Drei Patienten (0,7 %), davon einer aus der Cemiplimab-Gruppe (0,5 %) und zwei aus der beobachtendes Abwarten-Gruppe (1,0 %). Zusätzlich wurden 18 wichtige Protokollabweichungen festgestellt, darunter acht in der Cemiplimab-Gruppe (3,8 %) und zehn in der beobachtendes Abwarten-Gruppe (4,9 %). Die häufigsten Gründe waren Nichteinhaltung der Einschlusskriterien (1,9 %) und Probleme mit der Adhärenz (1,4 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studienaufnahme der Patienten begann mit der ersten Visite am 04. Juni 2019 und endete mit der letzten Randomisierung am 20. August 2024. Die letzte Visite fand am 04. Oktober 2024 statt, dem Datenschnitt (DCO) für die primäre Analyse. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 24,0 Monate (Bereich: 2 bis 64 Monate) für die gesamte Studienpopulation, wobei die Cemiplimab-Gruppe eine mediane Nachbeobachtungszeit von 24,5 Monaten (Bereich: 2 bis 61 Monate) und die beobachtendes Abwarten-Gruppe 23,8 Monate (Bereich: 2 bis 64 Monate) aufwies.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende wurde definiert als der Abschluss aller Behandlungsperioden der Studie durch den letzten Patienten, einschließlich der letzten Visite am 04. Oktober 2024. Die Studie bestand aus zwei Teilen: Part 1 (doppelblind) umfasste eine Behandlungsperiode von bis zu 48 Wochen und eine Nachbeobachtung bis zum Krankheitsrezidiv oder Studienende. Part 2 (offen) erlaubte eine optionale Behandlung mit Cemiplimab für Patienten mit Krankheitsrezidiv.
a: nach CONSORT 2010. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



* Due to temperature excursion (n=1) and planned surgery (n=1).

Note: The figure shows only the primary reason for discontinuation of treatment according to the treating investigator; treatment discontinuation could occur because of more than one reason in a single patient (e.g., an adverse event plus disease recurrence).

Note: A total of 49 patients from part 1 (3 from cemiplimab arm; 46 from placebo arm) entered part 2 of the trial.

Abbildung 4-18: Flow-Chart zum Patientenfluss in der C-POST-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für C-POST-Studie R2810-ONC-1788

Studie: C-POST (R2810-ONC-1788)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report R2810-ONC-1788 Version 1,0 – 22 Mar 2025	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie IB1001-301 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, Phase-III-Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch ein doppelblindes Studiendesign sichergestellt, bei dem weder die Patienten noch die Prüfarzte oder das verblindete Studienteam des Sponsors Kenntnis über die Behandlungszuweisung hatten.

Quelle: A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung wurde durch ein doppelblindes Studiendesign sichergestellt, bei dem weder die Patienten noch die Prüfarzte oder das verblindete Studienteam des Sponsors Kenntnis über die Behandlungszuweisung hatten. Falls eine Entblindung erforderlich war, beispielsweise bei Krankheitsrezidiven oder Sicherheitsereignissen, wurde diese ausschließlich für den betroffenen Patienten durchgeführt und durch den Prüfarzt initiiert. Die Gründe und das Datum der Entblindung wurden dokumentiert.

Quelle: A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der C-POST-Studie (R2810-ONC-1788) handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels eines IVRS/IWRS-Systems erzeugt, und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Patienten, Behandler, Endpunkterheber sowie das verblindete Studienteam des Sponsors blieben über den gesamten Zeitraum der Studie verblindet. Darüber hinaus wurden keine das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte oder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die gesamte RCT Dauer verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Mortalität wurde als niedrig eingestuft. Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Zudem ist der Endpunkt Mortalität per se als nicht verzerrt anzusehen.

Endpunkte: Disease-Free Survival, Freiheit von lokoregionären Rezidiven, Freiheit von Fernrezidiven, kumulative Auftretenshäufigkeit von Sekundärtumoren, Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die gesamte RCT Dauer verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse der „nicht Patientenberichteten“

Morbiditäts-Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Endpunkte: EQ-5D 3LVAS, EORTC QLQ-C30 (Patientenberichtete Endpunkte)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die gesamte RCT-Dauer verblindet.

Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse der „Patienten-berichteten“ Morbiditäts-Endpunkte wurde als niedrig eingestuft. Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Grundsätzlich können die Ergebnisse dieser Endpunkte als hochwertig erachtet werden, da sie von den Patienten selbst bewertet werden.

Endpunkt: Sicherheit (UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die gesamte RCT-Dauer verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Sicherheit wurde als niedrig eingestuft. Die Patienten, das Prüfpersonal, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
