

# **Cemiplimab** **(kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant)**

Addendum zum Projekt A25-155  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 16 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue segment.

**ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)**

Projekt: A26-44

Version: 1.1

Stand: 27.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2243

DOI: 10.60584/A26-44

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant) – Addendum zum Projekt A25-155

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

29.04.2026

## Interne Projektnummer

A26-44

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-44>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0  
Fax: +49 221 35685-1  
E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)  
Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant); Addendum zum Projekt A25-155 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-44>.

### **Schlagwörter**

Cemiplimab, Karzinom – Plattenepithel-, Hauttumoren, Nutzenbewertung, NCT03969004

### **Keywords**

Cemiplimab, Carcinoma – Squamous Cell, Skin Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03969004

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sarah Hardebeck
- Anna-Katharina Barnert
- Jaqueline Krüger
- Mattea Patt
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Studiencharakteristika.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>8</b>
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	8
2.2.2 Verzerrungspotenzial .....	10
2.2.3 Ergebnisse.....	10
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>17</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>18</b>
<b>Anhang A Kaplan-Meyer-Kurven .....</b>	<b>20</b>
<b>A.1.1 Mortalität.....</b>	<b>20</b>
<b>A.1.2 Morbidität.....</b>	<b>20</b>
<b>A.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....</b>	<b>26</b>
<b>Anhang B Ergänzende Auswertungen zum DFS .....</b>	<b>30</b>
<b>Anhang C Nebenwirkungen.....</b>	<b>31</b>

# Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	4
Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	5
Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	6
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	9
Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	11
Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	14
Tabelle 7: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	17
Tabelle 8: Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	30
Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	31
Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	33
Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	33
Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	34
Tabelle 13: Häufige immunvermittelte UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	36
Tabelle 14: Häufige immunvermittelte SUEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo.....	37
Tabelle 15: Häufige immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo .....	37

# Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 .....	20
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025.....	20
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt DFS unter Berücksichtigung neu aufgetretener primärer Tumore, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 .....	21
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS, Datenschnitt vom 03.03.2026.....	21
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	22
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	22
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	23
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	23
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	24
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	24
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	25
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	25
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte).....	26
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	26
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	27
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	27
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	28
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	28

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30,  
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) ..... 29

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cSCC	kutanes Plattenepithelkarzinom
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	krankheitsfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 29.04.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-155 (Cemiplimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]:

- Auswertungen zum 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 und Darstellung der Ergebnisse
- Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt DFS inklusive der Sekundärtumoren für den 2. Datenschnitt (Seite 5 der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers) und Darstellung der Ergebnisse
- Auswertungen zum Endpunkt DFS vom 3. Datenschnitt vom 03.03.2026 und Darstellung der Ergebnisse

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 1.1 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 27.05.2026 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 15.05.2026. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Tabelle 2 wird die Behandlungsdauer des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 angegeben. In der vorliegenden Version 1.1 wurde die in Tabelle 2 aufgeführte Angabe des zugrunde liegenden Datenschnitts entsprechend von Datenschnitt 1 auf Datenschnitt 2 korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

## 2 Bewertung

In der Nutzenbewertung A25-155 [1] wird in Übereinstimmung mit dem pU die Studie C-POST [4-8] zum Vergleich von Cemiplimab als Monotherapie gegenüber Placebo, jeweils nach erfolgter Operation und anschließender Strahlentherapie herangezogen. In der Studie C-POST wurden gemäß Studienprotokoll neben der ursprünglich geplanten finalen Analyse bei ca. 165 Ereignissen zum krankheitsfreien Überleben (DFS) in der Gesamtpopulation 3 Interimsanalysen mit der Anpassung des Studienprotokolls vom 29.06.2021 (Amendment 2) ergänzt: nach ca. 83 DFS-Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen), nach ca. 107 (65 %) sowie nach ca. 132 DFS-Ereignissen (80 %).

Der pU legt in Modul 4 A des Dossiers [3] Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt vom 04.10.2024 stellt die präspezifizierte Interimsanalyse nach 89 DFS-Ereignissen (50 % von 165 DFS-Ereignissen) dar. Bei dem 2. Datenschnitt vom 07.04.2025 handelt es sich um einen nicht präspezifizierten Datenschnitt bei 97 DFS-Ereignissen (59 % von 165 DFS-Ereignissen). Der pU gibt in seinem Dossier an, dass der 2. Datenschnitt in Übereinstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt wurde und daher bewertungsrelevant sei. Auf Basis der öffentlich verfügbaren Informationen konnte nicht sichergestellt werden, dass die EMA diesen Abschnitt im Rahmen des Zulassungsverfahrens angefordert hatte. So stimmt das Datum des Datenschnitts mit der Einreichung der Zulassungsunterlagen überein. Für die Nutzenbewertung A25-155 wurde daher der 1. Datenschnitt zugrunde gelegt. In seiner Stellungnahme legt der pU die Niederschrift zum Pre-Submission Meeting vom 20.02.2025 vor [9], gemäß derer der 2. Datenschnitt nach Aufforderung der EMA erhoben worden sei. Der Niederschrift des Pre-Submission Meetings lässt sich entnehmen, dass der Rapporteur aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten als wünschenswert erachtet hat. Ein konkreter Datenschnitt bzw. Zeitpunkt einer solchen aktualisierten Analyse wird dabei jedoch nicht definiert. Insofern liegen keine Informationen vor, nach denen der Datenschnitt explizit angefordert wurde. In der vorliegenden Situation wird auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen jedoch nicht von einer ergebnisgesteuerten Durchführung des 2. Datenschnitts ausgegangen. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 07.04.2025 werden nachfolgend unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier und in der Stellungnahme auftragsgemäß dargestellt.

Weiterhin erfasst der pU in seinem Dossier in den Auswertungen zum DFS neue kutane Plattenepithelkarzinom (cSCC)-Läsionen nicht als Rezidivereignis, da diese laut pU unabhängig auftretende Tumore im Rahmen einer Feldkanzerisierung darstellen würden. Zur Beurteilung ob unter der Behandlung eine Heilung der Patientinnen und Patienten erreicht wurde, ist es allerdings notwendig auch diese Ereignisse bei der Interpretation des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes zu berücksichtigen und mindestens Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung neuer cSCC-Läsionen sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Der pU legt in der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen zum DFS unter

Berücksichtigung neu aufgetretener Tumore vor. Die Auswertungen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes unter Berücksichtigung dieser Primärtumore werden in Tabelle 5 ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt.

In seiner Stellungnahme legt der pU außerdem Auswertungen zum DFS basierend auf einem aktuellen Auszug der Datenbank vom 03.03.2026 sowie Angaben zur Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten für diesen Datenschnitt vor. Zum Zeitpunkt dieser Auswertungen waren 111 DFS-Ereignisse (67 % von 165 DFS-Ereignissen) aufgetreten. Der pU beschreibt in der mündlichen Anhörung [10], dass dieser Datenschnitt nicht prädefiniert gewesen sei. Bei der vorliegenden Anzahl von 107 aufgetretenen DFS-Ereignissen wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich bei diesem Datenschnitt um die ursprünglich präspezifizierte 2. Interimsanalyse bei 107 DFS Ereignissen (65 % von 165 DFS-Ereignissen) handelt. In den Studienunterlagen liegen zudem keine Angaben dazu vor, dass die ursprünglich geplanten Datenschnitte nach der finalen Auswertung des DFS zum 1. Interimsdatenschnitt nicht mehr durchgeführt werden sollen. Neben den Auswertungen zum DFS legt der pU keine Auswertungen zu weiteren Endpunkten zu diesem Datenschnitt vor. Gemäß Nachtrag zur mündlichen Anhörung [11], können die vollständigen Analysen dieses Datenschnitts bis zum 03.07.2026 durch den pU vorgelegt werden. Die Auswertungen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zum Datenschnitt vom 03.03.2026 werden auftragsgemäß in Tabelle 8 in Anhang B dargestellt.

## **2.1 Studiencharakteristika**

Eine ausführliche Beschreibung der Studie C-POST, einschließlich der Angaben zu Studiendesign, Charakterisierung der Intervention und geplanten Dauer der Nachbeobachtung findet sich in der Dossierbewertung A25-155 [1].

### **Angaben zu den Patientencharakteristika und zum Studienverlauf**

In der Dossierbewertung A25-155 finden sich Angaben zu den Patientencharakteristika und zum Studienverlauf zum 1. Datenschnitt vom 04.10.2024.

### **Angaben zum Studien- und Therapieabbruch**

Tabelle 1 zeigt die aktualisierten Angaben zum 2. Datenschnitt zum Studien- und Therapieabbruch.

Tabelle 1: Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Charakteristikum Kategorie	Cemiplimab N = 209	Placebo N = 206
<b>C-POST</b>		
Therapieabbruch, n (%) <sup>a, b</sup>	44 (21)	62 (30)
Studienabbruch, n (%) <sup>c, d</sup>	29 (14)	36 (17)
a. Therapieabbrüche für die randomisierte Phase der Studie (Phase 1) bis zum Datenschnitt 07.04.2025 b. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Rezidiv (5 % vs. 24 %), UEs (9 % vs. 2 %). Darüber hinaus haben 4 (2 %) vs. 2 (1 %) der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen und 70 % vs. 64 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet. c. Studienabbrüche für die gesamte Studiendauer (inklusive Phase 2) d. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten) war der Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 4 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 7 % vs. Vergleichsarm: 8 %). n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis;		

Insgesamt haben im Interventionsarm 21 % und im Vergleichsarm 30 % der Patientinnen und Patienten die Therapie vorzeitig abgebrochen. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren Rezidive (5 % vs. 24 %) und UEs (9 % vs. 2 %). Ein Studienabbruch erfolgte zum 2. Datenschnitt bei 14 % vs. 17 % der Patientinnen und Patienten. Häufige Gründe für den Studienabbruch waren Tod (7 % vs. 8 %) und Rückzug der Einwilligung (2 % vs. 4 %).

### **Angaben zum Studienverlauf**

Tabelle 2 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>Dauer Studienphase</b>		
<b>Endpunktkategorie / Endpunkt</b>		
<b>C-POST</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 2		
Median [Q1; Q3]	11,0 [9,6; 11,0] <sup>a</sup>	11,0 [7,0; 11,0] <sup>a</sup>
Mittelwert (SD)	9,4 (3,2) <sup>a</sup>	9,1 (3,2) <sup>a</sup>
Beobachtungsdauer [Monate] <sup>b</sup>		
Gesamtüberleben	k. A.	k. A.
Morbidität		
Rezidive	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. eigene Berechnung aus Angaben in Wochen		
b. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer die gesamte Studienbeobachtungsdauer (inklusive Phase 2 der Studie) abbildet: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug bis zum 2. Datenschnitt 30,1 (Min: 8,0; Max: 70,0) Monate für die gesamte Studienpopulation. Für die Interventionsgruppe betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 30,6 [Min: 8,0; Max: 67,0] Monate, für die Vergleichsgruppe 29,9 [Min: 8,0; Max: 70,0] Monate.		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer beträgt 11,0 (Q1: 9,6; Q3: 11,0) Monate im Interventionsarm und 11,0 (Q1: 7,0; Q3: 11,0) Monate im Vergleichsarm. Das bedeutet, dass mindestens 75 % der Patientinnen und Patienten in beiden Armen die 48-wöchige Behandlungsphase (11 Monate) abgeschlossen haben. Angaben zu den endpunktspezifischen Beobachtungsdauern liegen weder in Modul 4 A noch in der Stellungnahme vor. Die mediane Beobachtungsdauer bis zum 2. Datenschnitt betrug für die Gesamtpopulation 30,1 (Min: 8,0; Max: 70,0) Monate, für den Interventionsarm 30,6 [Min: 8,0; Max: 67,0] und für den Vergleichsarm 29,9 [Min: 8,0; Max: 70,0] Monate. Es wird davon ausgegangen, dass die Beobachtungsdauer die gesamte Studienbeobachtungsdauer (inklusive Phase 2 der Studie) abbildet.

Wie in der Dossierbewertung A25-155 [1] beschrieben, ist für eine sinnvolle Bewertung des kurativen Therapieansatzes grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung über den Hochrisikozeitraum hinaus nach Ende der Therapie erforderlich. Dies begründet sich in

besonderem Maße durch die in der Studie C-POST vorliegende Situation im Interventionsarm und bedeutet bezogen auf die Prüfintervention eine hinreichend lange Beobachtung nach dem Ende der 48-wöchigen Therapie mit Cemiplimab. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. In der vorliegenden Indikation treten gemäß S3-Leitlinie die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auf, weshalb für diesen Zeitraum eine intensivierete Nachsorge empfohlen wird [12]. Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Informationen davon ausgegangen, dass die in dieser Studie derzeit vorliegenden Beobachtungszeiten den Hochrisikozeitraum nicht hinreichend abdecken.

### Angabe zu Folgetherapien

Tabelle 3 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 3: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Cemiplimab N = 209	Placebo N = 206
<b>C-POST</b>		
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv <sup>b</sup>	22 (10,5)	64 (31,1)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, die eine Folgetherapie erhalten haben <sup>c</sup>	15 (7,2)	62 (30,1)
Operation	4 (26,7)	13 (21,0)
Strahlentherapie	5 (33,3)	9 (14,5)
systemische Therapie	13 (86,7)	59 (95,2)
Cemiplimab (Phase 2)	3 (20,0)	51 (82,3)
Gesamtzahl weiterer systemischer Therapien (nicht in Phase 2)	11 (73,3)	16 (25,8)
a. 1. Folgetherapien nach einem Rezidiv b. Nicht enthalten sind die Patientinnen und Patienten, bei denen das Rezidivereignis Tod jeglicher Ursache war. c. Die nachfolgenden Prozentwerte basieren auf dieser Population (eigene Berechnung). n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Insgesamt wiesen in der Studie C-POST zum 2. Datenschnitt 22 (10,5 %) vs. 64 (31,1 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm ein Rezidiv auf, von denen 15 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (68,2 %) und 62 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (96,9 %) eine Folgetherapie erhielten.

Zu den in der Studie C-POST eingesetzten Folgetherapien legt der pU im Dossier nur aggregierte Informationen vor. Wirkstoffbezogene Angaben liegen für den 2. Datenschnitt auch in den Studienunterlagen nicht vor. Eine tiefergehende Analyse der eingesetzten Folgetherapien kann somit auf Basis der vorliegenden Informationen nicht erfolgen. Für den 1. Datenschnitt lagen detailliertere Informationen vor, diese sind in der Nutzenbewertung A25-155 beschrieben [1]. Die Wahl der antineoplastischen Folgetherapien ist in der Studie C-POST in beiden Studienarmen nicht eingeschränkt [1]. Allerdings wurde durch die Möglichkeit eines Übergangs in die Phase 2 der Studie tendenziell bevorzugt Cemiplimab als erste Folgetherapie verwendet.

In der Studie C-POST haben von den Patientinnen und Patienten, die eine 1. Folgetherapie erhielten, 20 % im Interventionsarm Cemiplimab verabreicht bekommen. Im Vergleichsarm beläuft sich der Anteil auf 82,3 %. Bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm liegt deren Anteil bei 79,7 %. Cemiplimab war damit die am häufigsten eingesetzte Folgetherapie innerhalb der Studie. Cemiplimab ist für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten cSCC zugelassen, wenn eine kurative Operation oder eine kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen [13]. Wie in der Nutzenbewertung A25-155 beschrieben, bestehen Unsicherheiten, ob eine Rethherapie mit Cemiplimab bei Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nach Auftreten eines Rezidivs adäquat ist bzw. ob der Abstand von mindestens 3 Monaten zur Beendigung der adjuvanten Cemiplimab-Therapie ausreichend ist, um Cemiplimab in der Rezidivtherapie erneut einzusetzen.

Eine Strahlentherapie erhielten bezogen auf die Patientinnen und Patienten mit Rezidiv und Folgetherapie 33,3 % im Interventions- und 14,5 % im Vergleichsarm. Operative Eingriffe wurden im Interventionsarm bei 26,7 % und im Vergleichsarm bei 21,0 % der Patientinnen und Patienten durchgeführt.

Zum 2. Datenschnitt wiesen 12 (5,7 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 28 (13,6 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Fernrezidiv auf. Für diese Patientinnen und Patienten wäre eine systemische Therapie somit prinzipiell geeignet. Angaben dazu, bei welcher Art des Rezidivs welche Therapieform in der Folgetherapie eingesetzt wurde, liegen nicht vor. Eine systemische Therapie mit Cemiplimab haben jedoch deutlich mehr Patientinnen und Patienten erhalten. Es ist somit davon auszugehen, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv eine systemische Therapie erhalten haben. Wie in der Dossierbewertung A25-155 beschrieben, liegen jedoch keine Angaben dazu vor, auf Basis welcher Kriterien eine Entscheidung für eine systemische Therapie getroffen wurde. Weiterhin liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten ein reines Lokalrezidiv hatten. Diesbezüglich liefert der pU auch in seiner Stellungnahme keine weiteren Informationen. Für wie viele Patientinnen und Patienten lokale

Therapieformen wie eine Operation und Bestrahlung in Betracht kamen, kann somit nicht beurteilt werden.

Da in der vorliegenden Bewertung keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen (siehe 2.2.3), bleibt diese Unsicherheit zum jetzigen Zeitpunkt ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.

## **2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Scheitern des kurativen Therapieansatzes (dargestellt über das DFS)
  - Symptomatik
    - erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand
    - erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mittels EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - immunvermittelte SUEs
  - immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>a</sup>	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>b</sup>	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs	Immunvermittelte schwere UEs	Hypothyreose (PT, UEs)
C-POST <sup>c</sup>	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. operationalisiert über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse Lokalrezidiv, regionäres Rezidiv, Fernmetastasen sowie Tod jeglicher Ursache b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad $\geq 3$ . c. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe Dossierbewertung A25-155 [1]. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala											

### Anmerkungen zu ausgewählten Endpunkten

#### ***Scheitern des kurativen Therapieansatzes***

Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes stellt in der vorliegenden Behandlungssituation ein patientenrelevantes Ereignis dar. In der Studie C-POST wurde das Scheitern des kurativen Therapieansatzes als Endpunkt nicht direkt erhoben. Näherungsweise werden für die vorliegende Bewertung als Operationalisierung für den Endpunkt die Ereignisse betrachtet, die im Rahmen des primären Endpunkts der Studie C-POST, dem kombinierten Endpunkt DFS, erfasst wurden. Für die Bewertung ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis (im Folgenden als Ereignisrate bezeichnet) sowie zusätzlich auch die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses (DFS) relevant (siehe auch Ausführungen zur Operationalisierung in der Dossierbewertung A25-155 [1]).

Wie bereits in der Dossierbewertung A25-155 beschrieben, erfasst der pU cSCC-Läsionen in Modul 4 A des Dossiers nicht als Rezidivereignis, da diese laut pU unabhängig auftretende Tumore im Rahmen einer Feldkanzerisierung darstellen würden. Zur Beurteilung ob unter der Behandlung eine Heilung der Patientinnen und Patienten erreicht wurde, ist es allerdings notwendig auch diese Ereignisse bei der Interpretation des Endpunkts Scheitern des kurativen

Therapieansatzes zu berücksichtigen und mindestens Sensitivitätsanalysen unter Berücksichtigung neuer cSCC-Läsionen sowohl für das DFS als auch für die Rezidivrate vorzulegen. Der pU legt in der Stellungnahme Sensitivitätsanalysen zum DFS unter Berücksichtigung neu aufgetretener Tumore vor. Die Auswertungen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes unter Berücksichtigung dieser Primärtumore werden in Tabelle 5 ergänzend zur Hauptanalyse dargestellt. Unter der Berücksichtigung der neuen Primärtumore ändert sich bei der Rezidivrate das Ausmaß des Zusatznutzens. In der vorliegenden Situation bleibt dies jedoch ohne Konsequenz, da insbesondere für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes keine geeigneten Daten vorliegen (siehe folgenden Abschnitt).

Wie bereits in Abschnitt 2.1 beschrieben, deckt die Beobachtungsdauer den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung einer Therapie mit Cemiplimab auch für den 2. Datenschnitt nicht hinreichend ab. Dies führt dazu, dass in der jetzigen Situation keine geeigneten Daten vorliegen, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorzunehmen. Dies wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Datensituation in Abschnitt 2.2.3 begründet.

### **2.2.2 Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial unterscheidet sich zwischen dem 2. Datenschnitt und dem 1. Datenschnitt der Studie C-POST nicht. Daher wird auf eine erneute Darstellung der Tabellen zum Verzerrungspotenzial verzichtet.

### **2.2.3 Ergebnisse**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Im Folgenden werden die Ergebnisse jedoch ergänzend dargestellt.

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cemiplimab mit Placebo bei Patientinnen und Patienten mit cSCC mit hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv nach Operation und Strahlentherapie zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Auswertungen des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes zum Datenschnitt vom 03.03.2026 finden sich in Tabelle 8 im Anhang B.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>C-POST</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	209	n. e. 15 (7,2)	206	n. e. 18 (8,7)	0,78 [0,39; 1,56]; 0,482
<b>Morbidität</b>					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>b</sup>					
Ereignisrate <sup>c</sup>	209	29 (13,9)	206	68 (33,0)	RR: 0,42 [0,28; 0,62]; < 0,001 <sup>d</sup>
lokoregionäre Rezidive	209	10 (4,8)	206	36 (17,5)	–
Fernrezidiv <sup>e</sup>	209	12 (5,7)	206	28 (13,6)	–
Tod	209	7 (3,3)	206	4 (1,9)	–
krankheitsfreies Überleben	209	n. e. 29 (13,9)	206	n. e. [48,5; n. b.] 68 (33)	0,35 [0,23; 0,55]; < 0,001
<i>Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Sensitivitätsanalyse)<sup>f</sup></i>					
Ereignisrate <sup>c</sup>	209	59 (28,2)	206	100 (48,5)	RR: 0,58 [0,45; 0,75]; < 0,001 <sup>d</sup>
Rezidiv <sup>g</sup>	209	17 (8,1)	206	57 (27,7)	–
Tod	209	7 (3,3)	206	4 (1,9)	–
neue Primärtumore	209	35 (16,7)	206	39 (18,9)	–
krankheitsfreies Überleben	209	53,9 (51,5; n. b.) 59 (28,2)	206	25,7 (16,0; 39,2); 100 (48,5)	0,46 [0,33; 0,64]; < 0,001
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>h</sup> )					
Fatigue	k. A. <sup>i</sup>	5,65 [5,55; 8,31] 136 (65,1)	k. A. <sup>i</sup>	8,31 [5,72; 8,61] 111 (53,9)	1,12 [0,87; 1,45]; 0,351
Übelkeit und Erbrechen	k. A. <sup>i</sup>	n. e. [40,31; n. b.] 61 (29,2)	k. A. <sup>i</sup>	48,82 [30,75; n. b.] 53 (25,7)	0,91 [0,63; 1,32]; 0,625
Schmerzen	k. A. <sup>i</sup>	10,64 [8,34; 13,67] 121 (57,9)	k. A. <sup>i</sup>	13,93 [9,72; 29,57] 97 (47,1)	1,24 [0,94; 1,62]; 0,121
Dyspnoe	k. A. <sup>i</sup>	25,86 [21,22; 33,91] 86 (41,1)	k. A. <sup>i</sup>	33,61 [18,20; n. b.] 66 (32,0)	1,08 [0,78; 1,50]; 0,644

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlaflosigkeit	k. A. <sup>i</sup>	14,98 [10,64; n. b.] 91 (43,5)	k. A. <sup>i</sup>	21,72 [14,55; 38,70] 79 (38,3)	1,06 [0,78; 1,44]; 0,699
Appetitverlust	k. A. <sup>i</sup>	n. e. [24,08; n. b.] 70 (33,5)	k. A. <sup>i</sup>	n. e. [45,83; n. b.] 47 (22,8)	1,28 [0,88; 1,86]; 0,193
Verstopfung	k. A. <sup>i</sup>	43,96 [25,13; n. b.] 71 (34,0)	k. A. <sup>i</sup>	30,69 [22,34; 58,68] 68 (33,0)	0,86 [0,62; 1,21]; 0,397
Diarrhö	k. A. <sup>i</sup>	62,26 [41,46; n. b.] 60 (28,7)	k. A. <sup>i</sup>	n. e. [29,73; n. b.] 52 (25,2)	0,95 [0,65; 1,38]; 0,793
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>j</sup> )	k. A. <sup>i</sup>	28,85 [17,87; 37,06] 84 (40,2)	k. A. <sup>i</sup>	38,90 [22,21; n. b.] 62 (30,1)	1,30 [0,93; 1,81]; 0,116
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>k</sup>					
globaler Gesundheitszustand	k. A. <sup>i</sup>	14,59 [10,64; 29,31] 105 (50,2)	k. A. <sup>i</sup>	22,21 [8,61; 45,83] 87 (42,2)	1,11 [0,83; 1,48]; 0,469
körperliche Funktion	k. A. <sup>i</sup>	21,68 [17,58; 39,82] 89 (42,6)	k. A. <sup>i</sup>	34,83 [14,85; n. b.] 72 (35,0)	1,03 [0,76; 1,42]; 0,834
Rollenfunktion	k. A. <sup>i</sup>	10,84 [8,34; 14,75] 118 (56,5)	k. A. <sup>i</sup>	14,39 [9,69; 25,69] 89 (43,2)	1,17 [0,89; 1,55]; 0,264
emotionale Funktion	k. A. <sup>i</sup>	25,63 [14,98; n. b.] 87 (41,6)	k. A. <sup>i</sup>	22,47 [13,54; 48,82] 80 (38,8)	0,96 [0,70; 1,30]; 0,785
kognitive Funktion	k. A. <sup>i</sup>	13,90 [10,78; 18,40] 107 (51,2)	k. A. <sup>i</sup>	13,93 [10,18; 22,21] 94 (45,6)	0,94 [0,71; 1,25]; 0,699
soziale Funktion	k. A. <sup>i</sup>	15,38 [10,81; 25,63] 105 (50,2)	k. A. <sup>i</sup>	17,77 [10,68; 45,83] 84 (40,8)	1,04 [0,78; 1,38]; 0,802

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt)</p> <p>b. Neu aufgetretene primäre Tumore wurden in der Operationalisierung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.1).</p> <p>c. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt.</p> <p>d. logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt)</p> <p>e. Anzahl qualifizierender Ereignisse für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Die Patientinnen und Patienten mit mehreren Rezidiven sind nur einmal gezählt. 6 Patientinnen und Patienten hatten sowohl lokoregionäre als auch Fernrezidive (1 im Interventions- und 5 im Vergleichsarm) und sind nur unter den Fernrezidiven dargestellt.</p> <p>f. Sensitivitätsanalyse, die neu aufgetretene primäre Tumore in der Operationalisierung berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.1)</p> <p>g. Es liegen keine Informationen zum Anteil lokoregionärer Rezidive oder Fernrezidive vor.</p> <p>h. Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>i. Laut pU gingen alle randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein. Gleichzeitig wird im PRO-SAP angegeben, dass bei Patientinnen und Patienten ohne Ausgangswert oder ohne Wert im Studienverlauf eine Zensurierung zu Tag 1 erfolgte. Beispielsweise lagen je nach Skala für 8 % bis 11 % der Patientinnen und Patienten keine Erhebungen zu Studienbeginn vor. Von diesen Patientinnen und Patienten gingen somit de facto keine Zeiten in die Auswertung ein. Die genaue Anzahl dieser Patientinnen und Patienten lässt sich nicht benennen.</p> <p>j. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>k. Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HN: Kopf und Hals; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRO-SAP: statistischer Analyseplan der patientenberichteten Endpunkte; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>C-POST</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	205	191 (93,2)	204	185 (90,7)	–
SUEs	205	38 (18,5)	204	21 (10,3)	1,78 [1,08; 2,92]; 0,024
schwere UEs <sup>b</sup>	205	52 (25,4)	204	33 (16,2)	1,50 [1,02; 2,22]; 0,042
Abbruch wegen UEs	205	20 (9,8)	204	4 (2,0)	4,93 [1,70; 14,25]; 0,003
immunvermittelte SUEs	205	11 (5,4)	204	1 (0,5)	10,95 [1,43; 84,01]; 0,004 <sup>c</sup>
immunvermittelte schwere UEs <sup>b</sup>	205	19 (9,3)	204	1 (0,5)	18,91 [2,55; 139,92]; < 0,001 <sup>c</sup>
Hypothyreose (PT, UEs) <sup>d</sup>	205	28 (13,7)	204	9 (4,4)	3,07 [1,48; 6,35]; 0,003
<p>a. wenn nicht anders gekennzeichnet, logistisches Regressionsmodell, stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografische Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt)</p> <p>b. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>c. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14])</p> <p>d. In die PT Hypothyreose gehen sowohl symptomatische (CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>) als auch nicht-symptomatische Ereignisse ein. Aus den Angaben der Studienunterlagen geht hervor, dass der Großteil der Hypothyreoseereignisse symptomatisch war (82 % im Interventionsarm und 89 % im Vergleichsarm).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HN: Kopf und Hals; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zeigt sich sowohl über die Zeit bis zum Ereignis (Effektmaß Hazard Ratio) sowie bei der Ereignisrate (Effektmaß Relatives Risiko) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil der Intervention sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Tabelle 5). Wie beschrieben ändert sich durch die Sensitivitätsanalyse das Ausmaß bei der Rezidivrate. Bei den Endpunkten zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Intervention.

### **Keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung aufgrund zu kurzer Beobachtungsdauer**

Wie bereits in Abschnitt 2.1 beschrieben, deckt die Beobachtungsdauer den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs nach Beendigung einer Therapie mit Cemiplimab nicht hinreichend ab. Dies führt dazu, dass in der jetzigen Situation auf Basis der Ergebnisse des 2. Datenschnitts keine geeigneten Daten vorliegen, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte über alle Endpunktkategorien vorzunehmen. Dies wurde bereits in der Dossierbewertung A25-155 für die Ergebnisse des 1. Datenschnitts [1] beschrieben und trifft ebenfalls für die Auswertungen des 2. Datenschnitts zu, der lediglich 8 Monate nach dem 1. Datenschnitt durchgeführt wurde. Dies wird im Folgenden begründet.

Das Scheitern des kurativen Ansatzes ist das entscheidende Therapieziel in der vorliegenden Indikation. Um das Scheitern des kurativen Ansatzes sinnvoll bewerten zu können, ist grundsätzlich eine hinreichend lange Nachbeobachtung erforderlich. Diese sollte zum einen den Hochrisikozeitraum abdecken und zum anderen auch hinreichend lange über das Ende der Therapie hinausgehen. Hierdurch soll sichergestellt werden, dass nach Absetzen der Behandlung Rezidive tatsächlich verhindert werden und nicht nur verzögert auftreten. Wie bereits in der Dossierbewertung A25-155 aufgeführt, ist auch dem European Public Assessment Report (EPAR) der EMA [4] zu entnehmen, dass für die ersten beiden Datenschnitte aufgrund der Beobachtungsdauer noch Unsicherheiten darin bestehen, ob das Auftreten von Rezidiven verhindert und nicht nur verzögert wird. Aus diesem Grund empfiehlt die EMA die Vorlage weiterer deskriptiver Daten zum DFS sowie der Vorlage der finalen Analyse zum Gesamtüberleben nach Zulassung.

In der vorliegenden Indikation treten gemäß S3-Leitlinie die meisten Rezidive innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Primärdiagnose auf, weshalb für diesen Zeitraum eine intensivierete Nachsorge empfohlen wird [12]. Kann für eine bestimmte Therapiesituation oder bei einem bestimmten Arzneimittel mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden, dass das Auftreten von Rezidiven lediglich verzögert wird, kann auch eine Beobachtungsdauer ausreichen, die kürzer ist als der über die Behandlung hinausgehende Hochrisikozeitraum. Das Vorliegen einer solchen Situation muss datengestützt durch geeignete Literatur begründet werden. Eine solche Begründung legt der pU allerdings weder in Modul 4 A des Dossiers noch in den Stellungnahmen vor.

Zur Beurteilung, ob die Beobachtungsdauer in der Studie C-POST hinreichend für eine sinnvolle Auswertung des Endpunkts Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist, ist somit die Beobachtungsdauer derjenigen Patientinnen und Patienten relevant, die bis zum 2. Datenschnitt kein DFS-Ereignis aufweisen. Diese Angaben liegen in Modul 4 A des Dossiers und den Studienunterlagen nicht vor und wurden auch nicht durch den pU in der Stellungnahme nachgereicht. Die Beobachtungsdauern derjenigen Patientinnen und Patienten, die bis zum 2. Datenschnitt kein DFS-Ereignis aufweisen, lassen sich

näherungsweise anhand folgender Angaben einordnen: Die maximale Beobachtungsdauer betrug 70, die minimale Beobachtungsdauer 8 Monate. Für die Gesamtpopulation betrug die mediane Beobachtungsdauer bis zum 2. Datenschnitt 30,1 Monate (Q1: 18,2; Q3: 42,8). Insgesamt wird auf Grundlage der vorliegenden Angaben davon ausgegangen, dass der Zeitraum der Nachbeobachtung nach dem Ende der maximal 48-wöchigen adjuvanten Therapie mit Cemiplimab bei einem relevanten Anteil der Patientinnen und Patienten ohne DFS-Ereignis nicht hinreichend lang ist, um sicher das Auftreten von Rezidiven nach dem Absetzen der Therapie ausschließen zu können. Diese Einschätzung wird auch dadurch gestützt, dass sich auch für die Kaplan-Meier-Kurven für den 2. Datenschnitt noch kein stabiles Plateau (siehe Abbildung 2 in Anhang A.1.2) ausgebildet hat. Dies wird insbesondere in den Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts DFS deutlich, bei der neu aufgetretene primäre Tumore in der Operationalisierung berücksichtigt wurden (siehe Abbildung 3 in Anhang A.1.2).

Der pU gibt im Nachgang der mündlichen Anhörung an, dass für die Studie C-POST der Studienbericht zur finalen Analyse am 31.07.2028 der EMA übermittelt wird und legt ein Schreiben an die EMA vor [15].

Zusammenfassend eignen sich die Daten zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts nicht, um eine Gesamtabwägung der positiven und negativen Effekte von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über alle Endpunktkategorien vorzunehmen.

Aus diesem Grund wird im Folgenden auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

### **Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vom 03.03.2026**

Der pU legt in seiner Stellungnahme Auswertungen zum Endpunkt DFS basierend auf einem aktuellen Auszug der Datenbank vom 03.03.2026 vor. Wie oben beschrieben wird davon ausgegangen, dass es sich bei diesem Datenschnitt um die ursprünglich präspezifizierte 2. Interimsanalyse bei 107 DFS Ereignissen (65 % von 165 DFS-Ereignissen) handelt. Neben den Auswertungen zum DFS legt der pU keine Auswertungen zu weiteren Endpunkten zu diesem Datenschnitt vor. Gemäß Studienprotokoll werden alle Endpunkte mit Ausnahme von den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkung zumindest bis zum Rezidiv (gegebenenfalls auch bis zum Tod oder Studienende) erhoben. Es ist daher zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt zu weiteren Endpunkten von einem relevanten Informationsgewinn auszugehen.

Die Ergebnisse zum DFS sind ohne die Auswertungen der anderen patientenrelevanten Endpunkte nicht interpretierbar. Daher werden die Auswertungen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes zum Datenschnitt vom 03.03.2026 auftragsgemäß in Tabelle 8 in Anhang B dargestellt.

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Cemiplimab aus der Dossierbewertung A25-155 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Cemiplimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-155 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 7: Cemiplimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie; adjuvante Behandlung <sup>b</sup>	beobachtendes Abwarten	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten eine R0-Resektion oder ein vollständiges radiologisches Ansprechen vorliegt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 16.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-155>.
2. Regeneron. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2205: Cemiplimab (kutanes Plattenepithelkarzinom, adjuvant); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1293/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Regeneron. Cemiplimab (LIBTAYO); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 20.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1293/#dossier>.
4. European Medicines Agency. Libtayo; Assessment Report [online]. 2025 [Zugriff: 02.03.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. Regeneron. 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; study R2810-ONC-1788; clinical study report [unveröffentlicht]. 2025.
6. Regeneron Pharmaceuticals. Study of Adjuvant Cemiplimab Versus Placebo After Surgery and Radiation Therapy in Patients With High Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03969004>.
7. Regeneron Pharmaceuticals. 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 [online]. 2025 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000566-38>.
8. Rischin D, Porceddu S, Day F et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2025; 393(8): 774-785. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502449>.
9. Regeneron. MEETING MINUTES Rapporteur Pre-submission meeting – Study R2810-ONC-1788 [unveröffentlicht]. 2025.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; hier: Cemiplimab (D-1275) [online]. 2026 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1293/2026-04-27\\_Wortprotokoll\\_Cemiplimab\\_D-1275.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1293/2026-04-27_Wortprotokoll_Cemiplimab_D-1275.pdf).
11. Regeneron. Ergänzende Stellungnahme zur mündlichen Anhörung – Cemiplimab (LIBTAYO) zur adjuvanten Behandlung des kutanen Plattenepithelkarzinoms (cSCC) mit hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung (2025-12-15-D-1275). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1293/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
12. Leitlinienprogramm Onkologie. Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0 [online]. 2022 [Zugriff: 15.12.2025]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-022OL>.
13. Regeneron. LIBTAYO 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2025 [Zugriff: 16.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/24319/LIBTAYO-R-350-mg-Konzentrat-zur-Herstellung-einer-Infusionsloesung>.
14. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Regeneron. Letter EMA final CSR. 2026.

## Anhang A Kaplan-Meyer-Kurven

### A.1.1 Mortalität

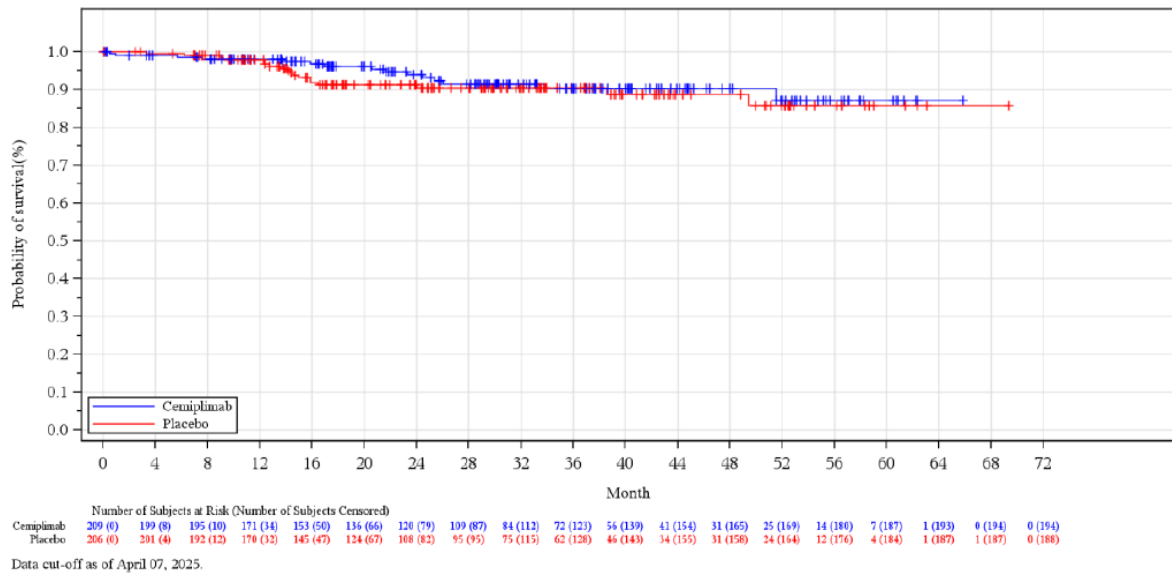


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025

### A.1.2 Morbidität

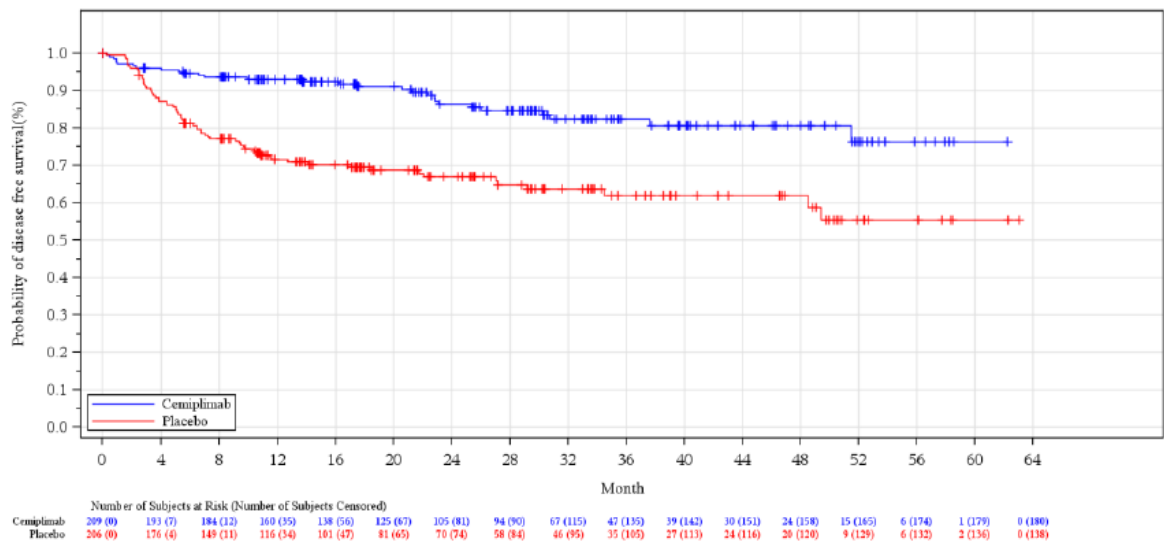


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025

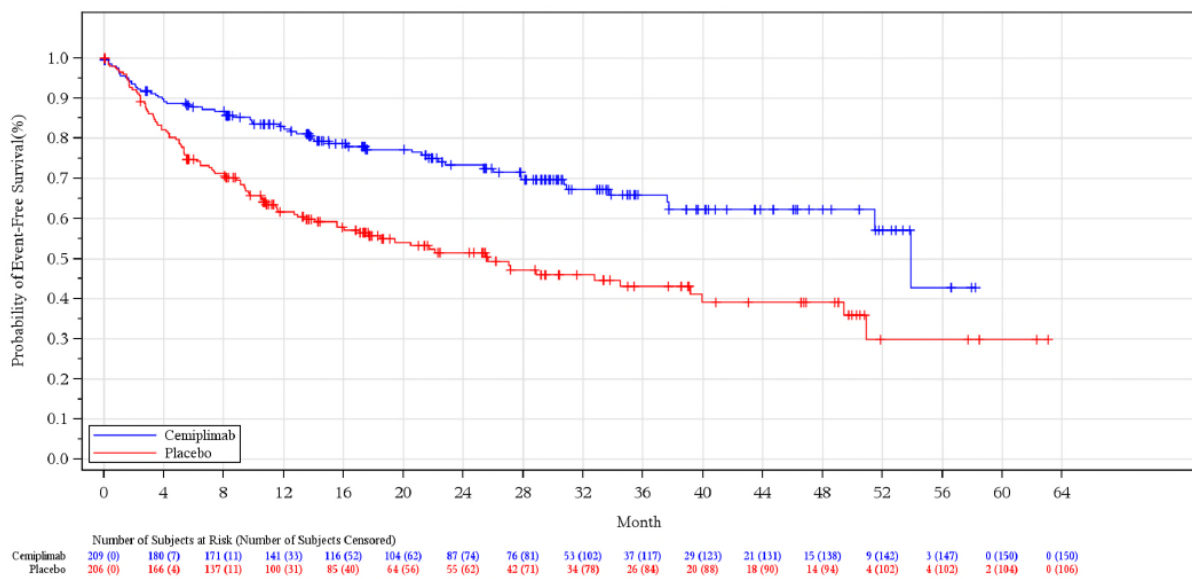


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt DFS unter Berücksichtigung neu aufgetretener primärer Tumore, 2. Datenschnitt vom 07.04.2025

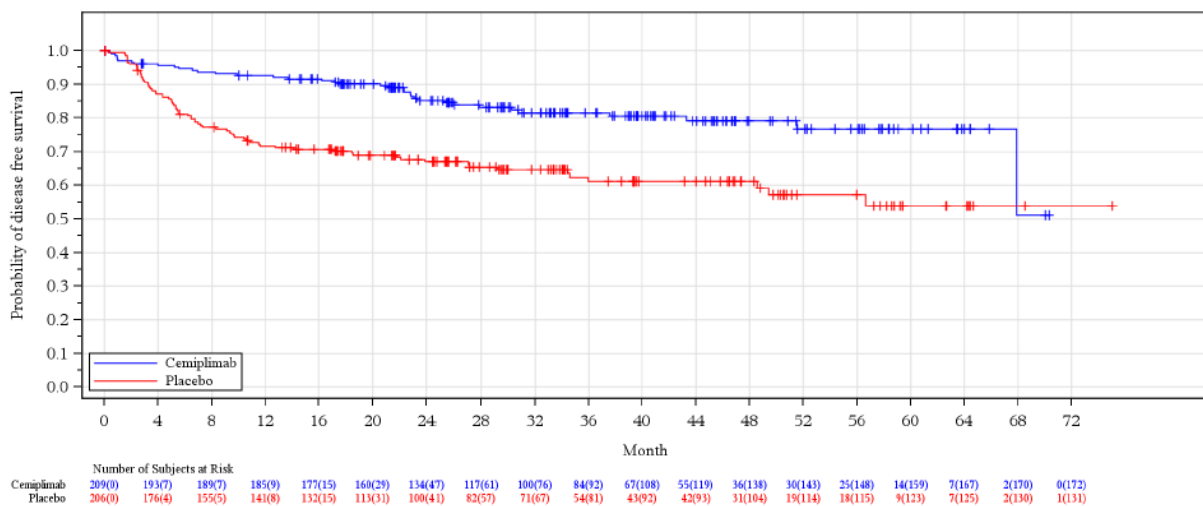


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt DFS, Datenschnitt vom 03.03.2026

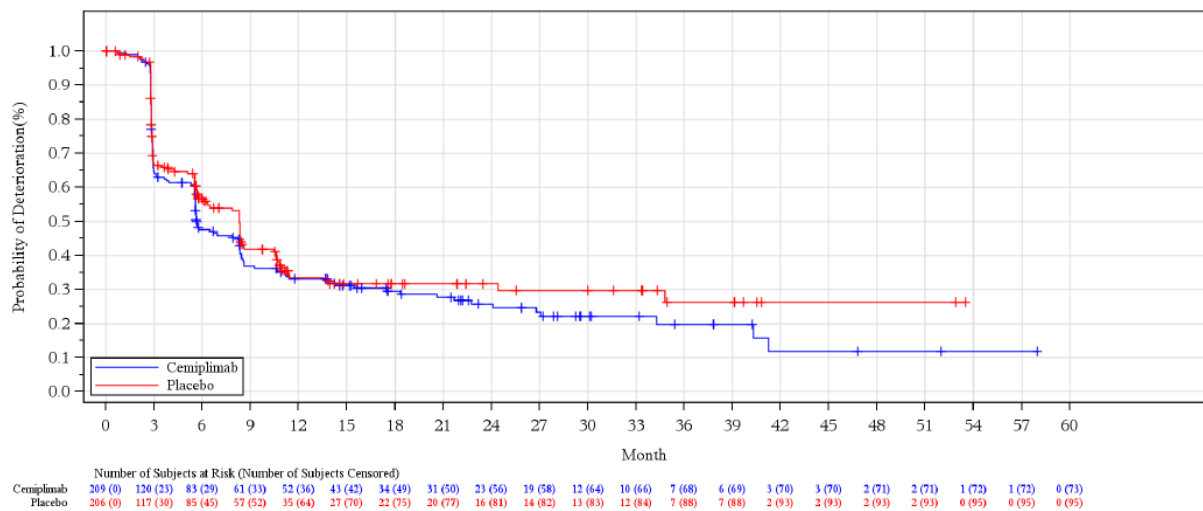


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

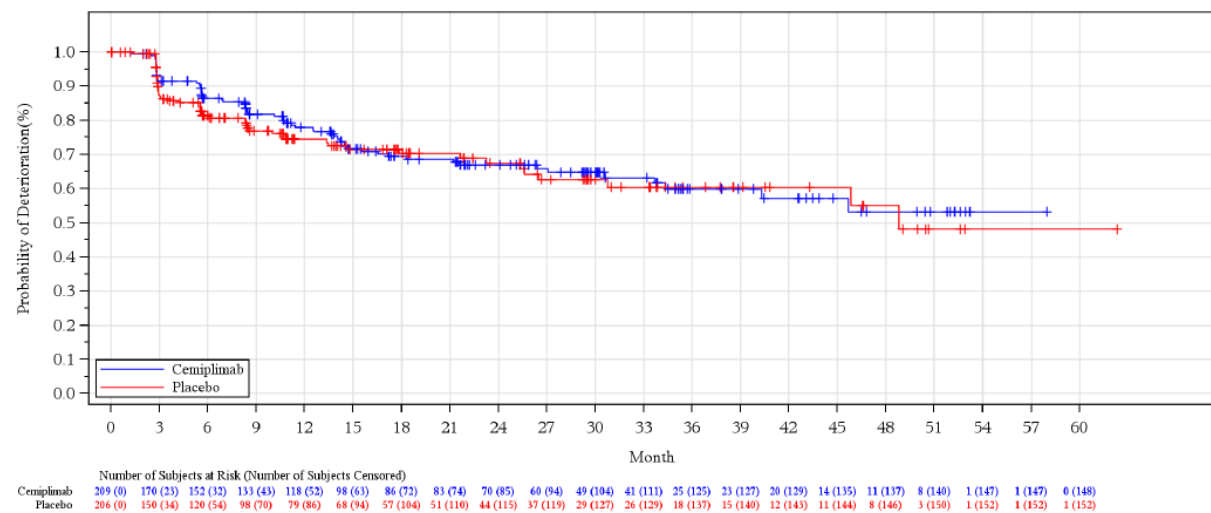


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

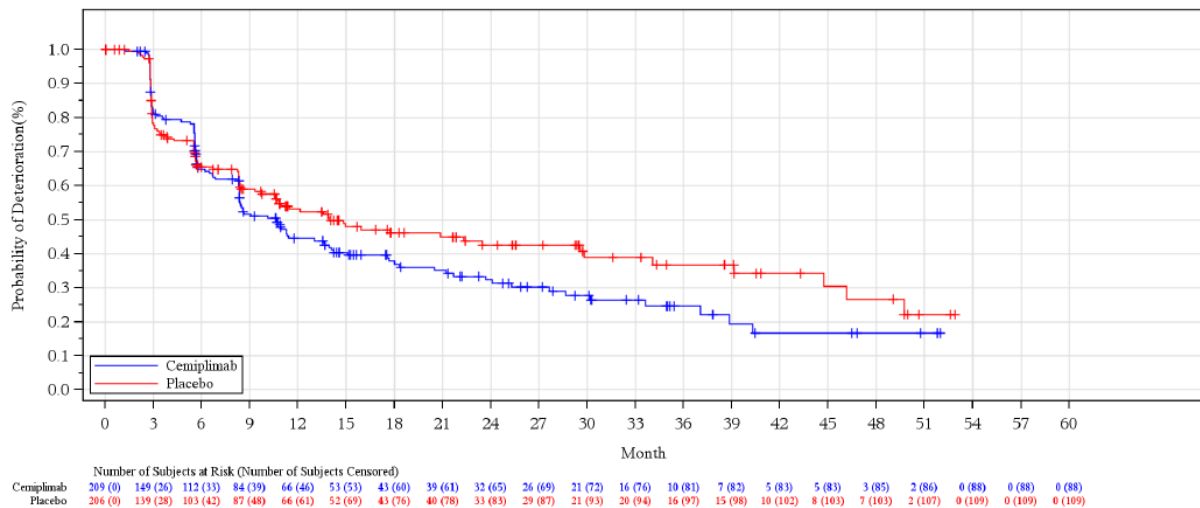


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

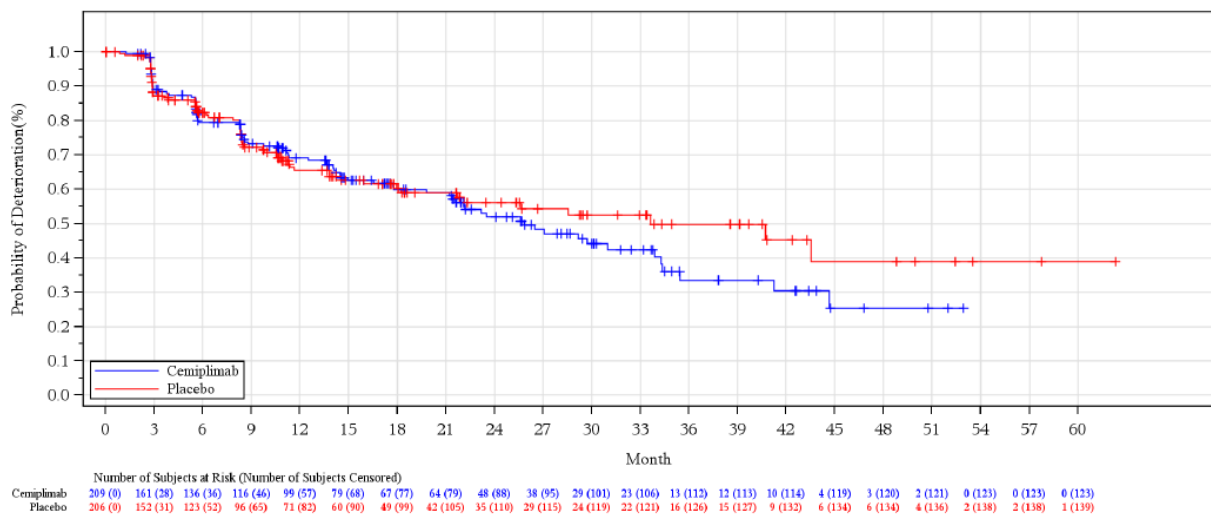


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

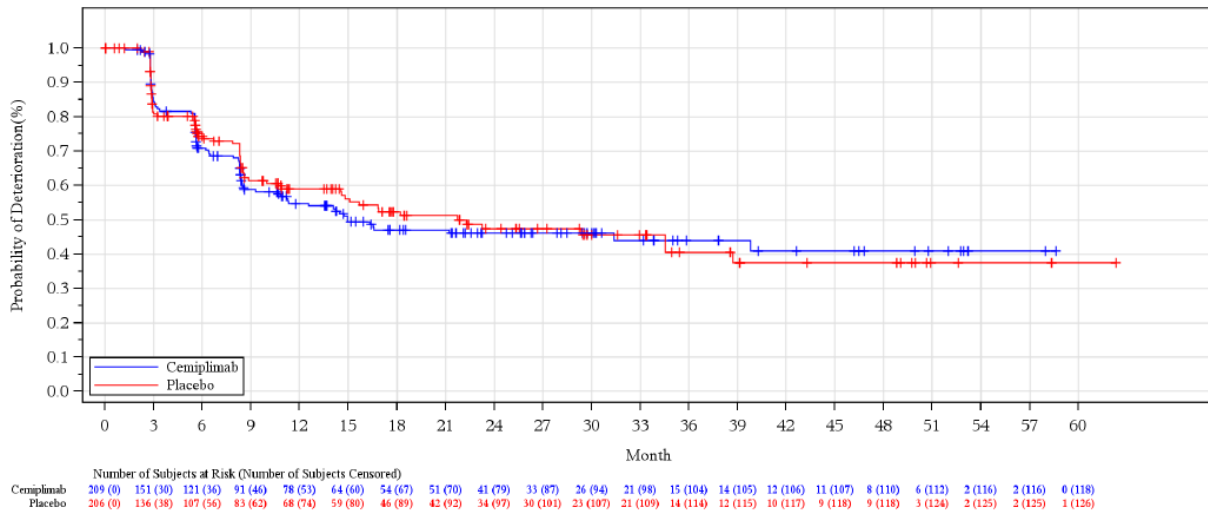


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

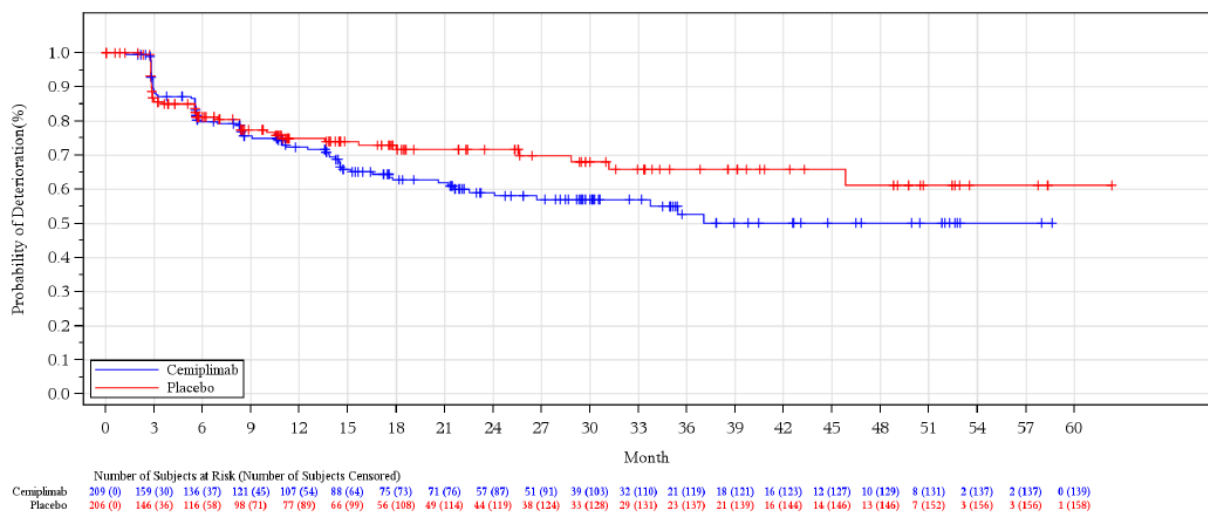


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

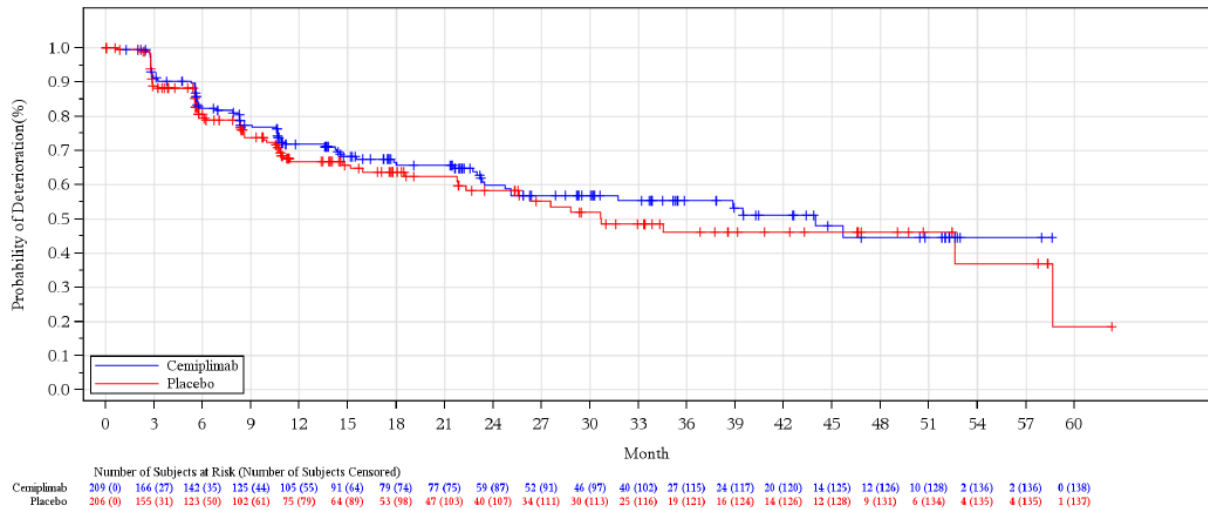


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

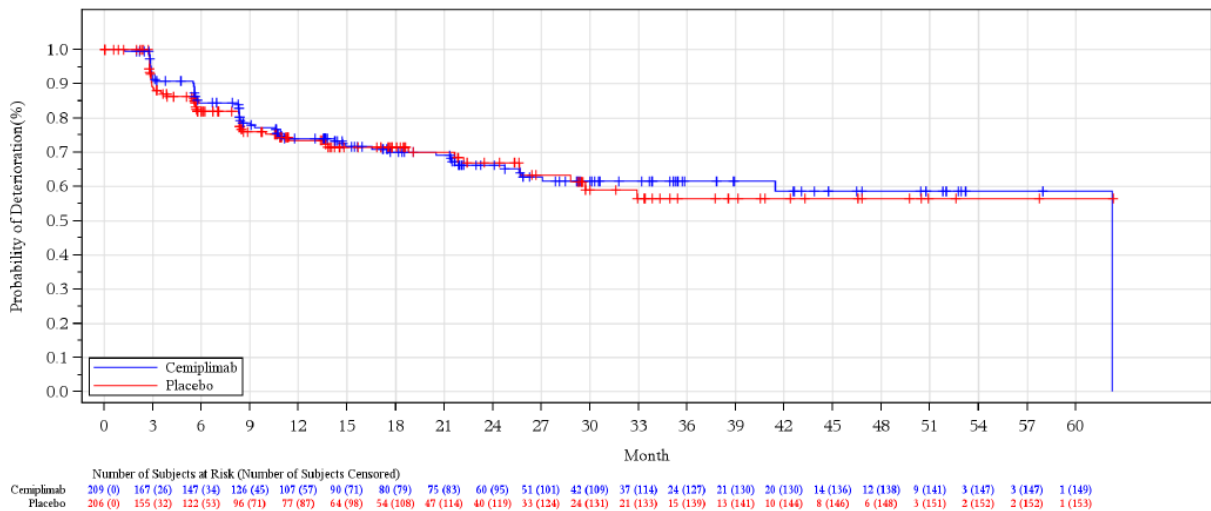


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

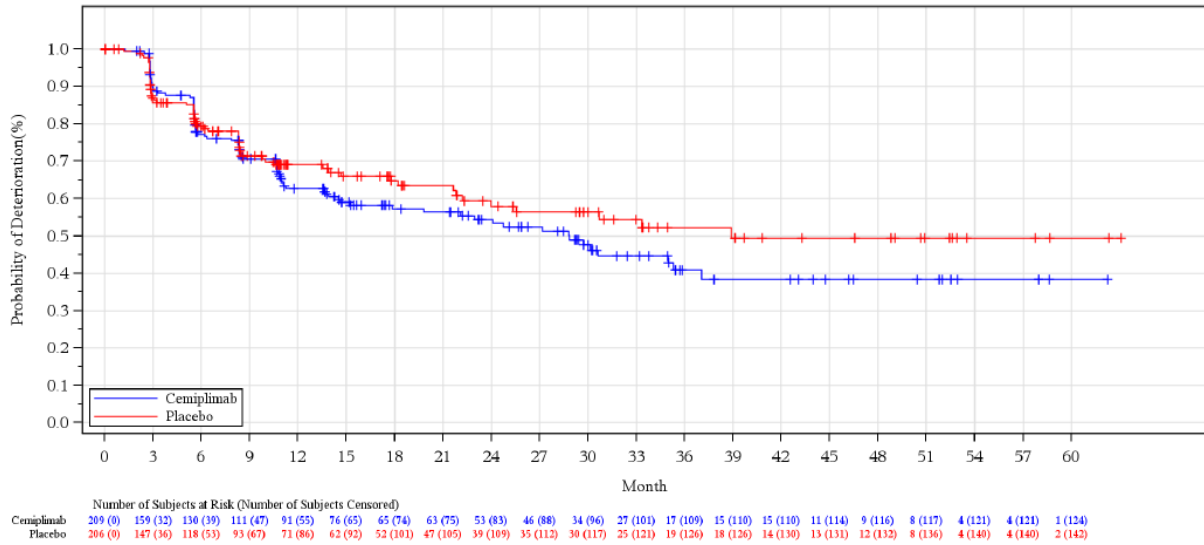


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte)

### A.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

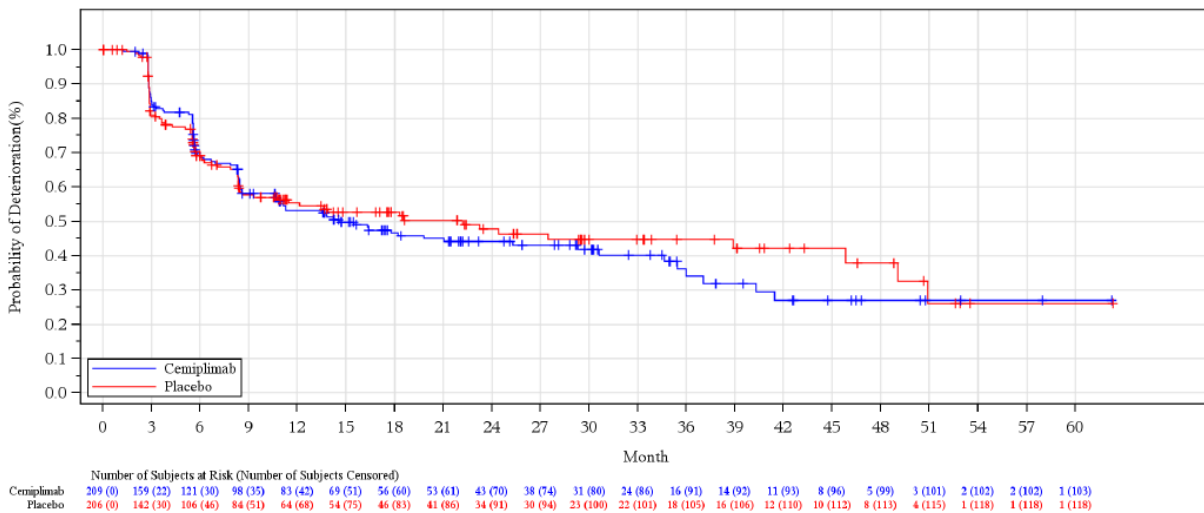


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

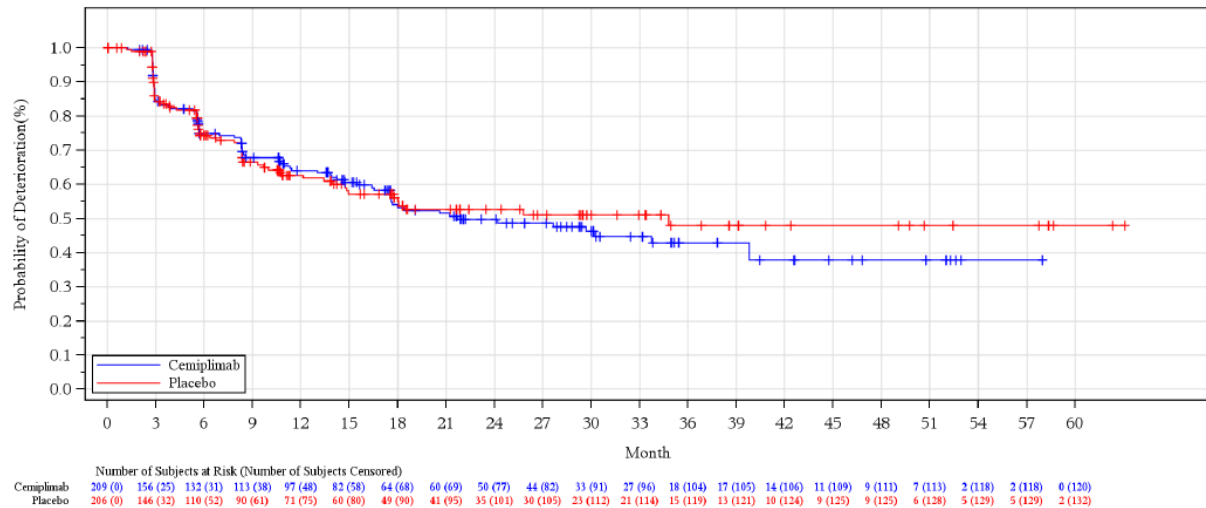


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

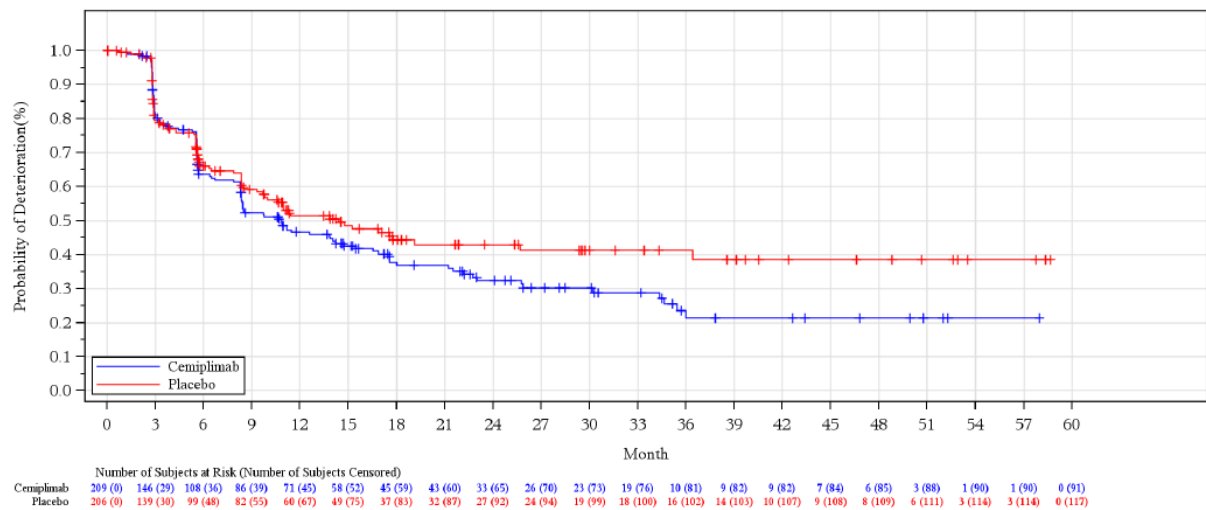


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

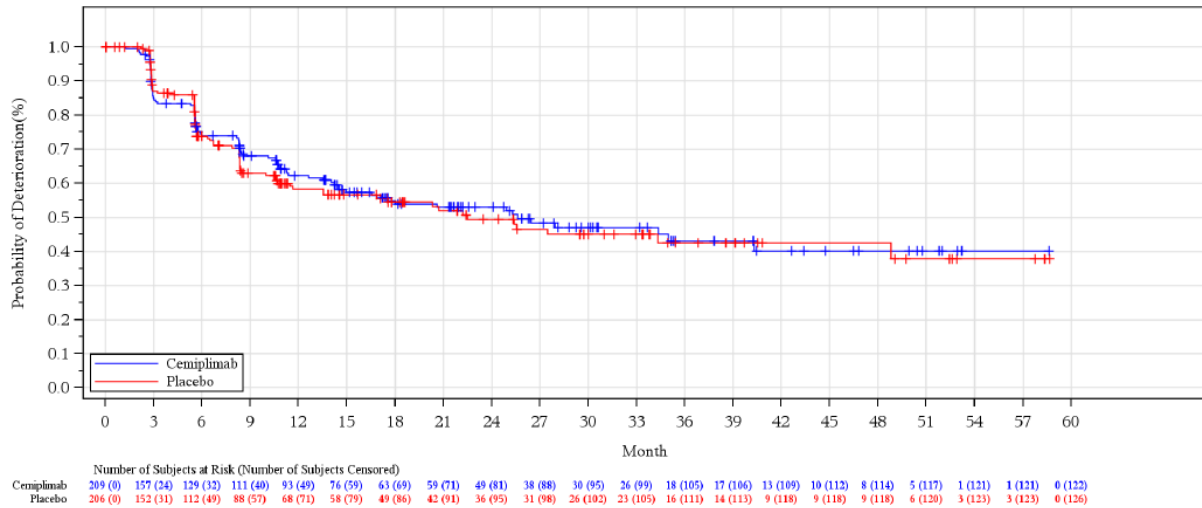


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

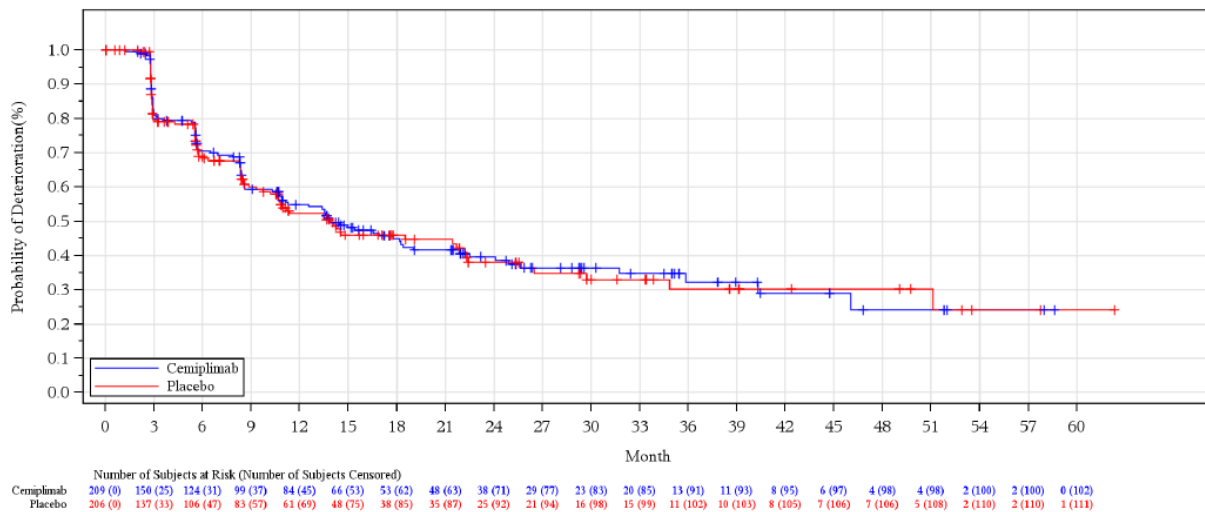


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

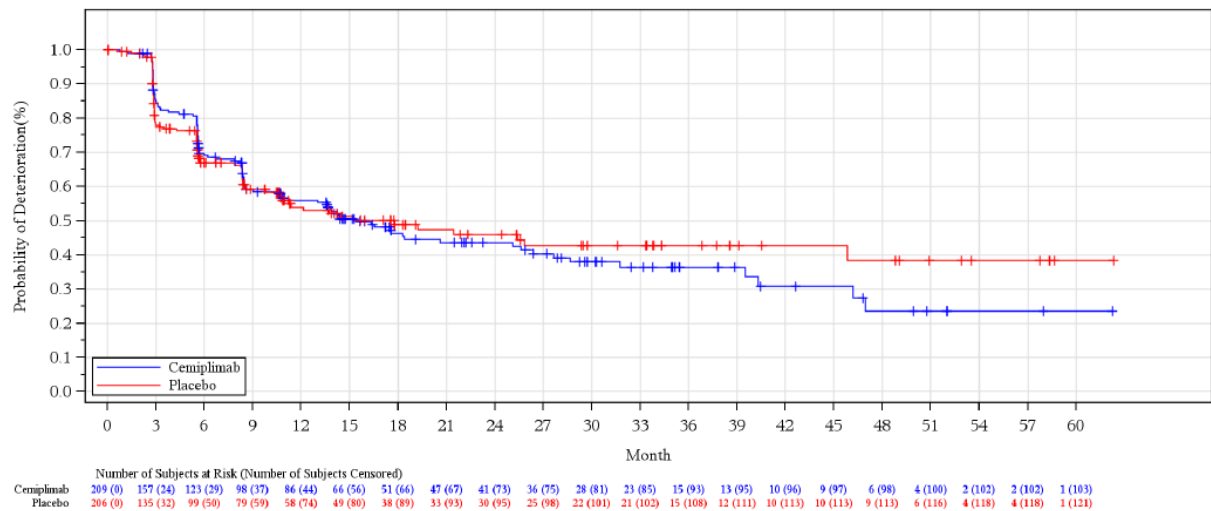


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

## Anhang B Ergänzende Auswertungen zum DFS

Tabelle 8: Ergebnisse zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Cemiplimab		Placebo		Cemiplimab vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>C-POST</b>					
<b>Morbidity (Datenschnitt zum 03.03.2026)</b>					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes <sup>b</sup>					
Ereignisrate <sup>c</sup>	209	37 (17,7)	206	74 (35,9)	RR: 0,49 [0,35; 0,70]; < 0,001 <sup>d</sup>
Rezidiv <sup>e</sup>	209	29 (13,9)	206	68 (33,0)	–
Tod	209	8 (3,8)	206	6 (2,9)	–
krankheitsfreies Überleben	209	n. e (67,9; n. b.) 37 (17,7)	206	n. e. (49,4; n. b.) 74 (35,9)	0,40 [0,27; 0,60]; < 0,001
a. HR und KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log Rank Test, jeweils stratifiziert nach Hochrisiko-Tumor (HN vs. Nicht-HN) und geografischer Region (Nordamerika vs. Australien / Neuseeland vs. Rest der Welt) <sup>“</sup> b. Neu aufgetretene primäre Tumore wurden in der Operationalisierung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.2.1). c. Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. d. eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [14]) e. Es liegen keine Informationen zum Anteil lokoregionärer Rezidive oder Fernrezidive vor. HN: Kopf und Hals; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

## Anhang C Nebenwirkungen

Tabelle 9: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	191 (93,2)	185 (90,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	115 (56,1)	87 (42,6)
Ausschlag	37 (18,0)	19 (9,3)
Pruritus	36 (17,6)	27 (13,2)
Ausschlag makulo-papulös	25 (12,2)	12 (5,9)
Aktinische Keratose	23 (11,2)	22 (10,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	93 (45,4)	84 (41,2)
COVID-19	16 (7,8)	18 (8,8)
Hautinfektion	6 (2,9)	12 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	82 (40,0)	76 (37,3)
Ermüdung	50 (24,4)	44 (21,6)
Ödem peripher	12 (5,9)	6 (2,9)
Asthenie	11 (5,4)	8 (3,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (36,6)	75 (36,8)
Diarrhö	32 (15,6)	41 (20,1)
Übelkeit	16 (7,8)	15 (7,4)
Obstipation	14 (6,8)	17 (8,3)
Mundtrockenheit	14 (6,8)	8 (3,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	65 (31,7)	57 (27,9)
Arthralgie	27 (13,2)	27 (13,2)
Rückenschmerzen	13 (6,3)	9 (4,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	49 (23,9)	55 (27,0)
Bowen Krankheit	17 (8,3)	24 (11,8)
Plattenepithelkarzinom der Haut	17 (8,3)	20 (9,8)
Basalzellkarzinom	14 (6,8)	18 (8,8)
Erkrankungen des Nervensystems	48 (23,4)	47 (23,0)
Kopfschmerzen	14 (6,8)	18 (8,8)
Untersuchungen	42 (20,5)	26 (12,7)
Alaninaminotransferase erhöht	12 (5,9)	4 (2,0)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (4,9)	3 (1,5)

Tabelle 9: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
Endokrine Erkrankungen	37 (18,0)	10 (4,9)
Hypothyreose	28 (13,7)	9 (4,4)
Hyperthyreose	12 (5,9)	2 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (16,1)	28 (13,7)
Husten	14 (6,8)	7 (3,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	32 (15,6)	28 (13,7)
Sturz	11 (5,4)	6 (2,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (15,1)	17 (8,3)
Gefäßerkrankungen	22 (10,7)	19 (9,3)
Hypertonie	8 (3,9)	11 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (9,8)	14 (6,9)
Schlaflosigkeit	12 (5,9)	5 (2,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	19 (9,3)	19 (9,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (9,3)	10 (4,9)
Augenerkrankungen	15 (7,3)	11 (5,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (6,3)	12 (5,9)
Herzerkrankungen	13 (6,3)	8 (3,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (5,4)	2 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 10: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	38 (18,5)	21 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (4,9)	10 (4,9)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 27.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>PT<sup>b</sup></b>		
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>	52 (25,4)	33 (16,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (4,9)	13 (6,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,5)	10 (4,9)

a. Ereignisse, die bei  $\geq 10$  Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind  
 b. MedDRA-Version 27.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo  
 (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs</b>	20 (9,8)	4 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (2,0)	0 (0)
Immunvermittelte Dermatitis	1 (0,5)	0 (0)
Pemphigoid	1 (0,5)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,5)	0 (0)
Hautabszess	1 (0,5)	0 (0)
Untersuchungen	3 (1,5)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,5)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Blutalkalische Phosphatase erhöht	2 (1,0)	0 (0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,5)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	2 (1,0)	0 (0)
Nebennieren Insuffizienz	2 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,0)	0 (0)
Kolitis	1 (0,5)	0 (0)
Immunvermittelte Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Arthralgie	1 (0,5)	0 (0)
Myositis	1 (0,5)	0 (0)
Polychondritis	0 (0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Myokarditis	1 (0,5)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,5)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,5)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Immunvermittelte Hepatitis	1 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (0,5)	0 (0)
Harnwegsinfektion	1 (0,5)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,5)	0 (0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,5)	0 (0)

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo  
 (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,5)	3 (1,5)
Dedifferenziertes Liposarkom	1 (0,5)	0 (0)
Akute myeloische Leukämie	0 (0)	1 (0,5)
Hepatozelluläres Karzinom	0 (0)	1 (0,5)
Neubildung der Lunge bösartig	0 (0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	0 (0)
Akute Nierenschädigung	1 (0,5)	0 (0)
a. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 13: Häufige immunvermittelte UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte UEs</b>	124 (60,5)	67 (32,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	86 (42,0)	39 (19,1)
Pruritus	32 (15,6)	21 (10,3)
Ausschlag	30 (14,6)	14 (6,9)
Ausschlag makulo-papulös	25 (12,2)	10 (4,9)
Endokrine Erkrankungen	33 (16,1)	8 (3,9)
Hypothyreose	26 (12,7)	8 (3,9)
Hypothyreose	11 (5,4)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (12,2)	19 (9,3)
Diarrhö	21 (10,2)	17 (8,3)
Untersuchungen	21 (10,2)	9 (4,4)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (5,4)	3 (1,5)
Aspartataminotransferase erhöht	10 (4,9)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (6,3)	12 (5,9)
Arthralgie	10 (4,9)	10 (4,9)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 27.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 5 übernommen  MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 14: Häufige immunvermittelte SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
SOC PT		
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte SUEs<sup>b</sup></b>	11 (5,4)	1 (0,5)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Es liegen keine Angaben zu den SOCs und PTs gemäß MedDRA in Modul 5 und im Dossier des pU vor. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 15: Häufige immunvermittelte schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – RCT, direkter Vergleich: Cemiplimab vs. Placebo

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cemiplimab N = 205	Placebo N = 204
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
<b>C-POST</b>		
<b>Gesamtrate immunvermittelte schwere UEs<sup>b</sup></b>	19 (9,3)	1 (0,5)
a. Ereignisse, die bei $\geq 10$ Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		