

# 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)  
Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet:  
Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Vom 19. Oktober 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage.....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung .....	17
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>18</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....</b>	<b>18</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten .....</b>	<b>19</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können.....</b>	<b>26</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>29</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>29</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Cemiplimab (Libtayo) wurde am 1. August 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 7. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Cemiplimab in dem hier gegenständlichen Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ nach § 35a Absatz 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 21. Juli 2022 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes nach § 35a Absatz 5b SGB V stattgegeben und verlegte den maßgeblichen Zeitpunkt für den Beginn der Nutzenbewertung und die Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet auf den Zeitpunkt von vier Wochen nach Zulassung des weiteren Anwendungsgebiets des vom Antrag umfassten

Anwendungsgebietes, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt. Die Zulassung des vom Antrag nach § 35a Absatz 5b SGB V umfassten weiteren Anwendungsgebietes „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist“ wurde innerhalb der 6-Monatsfrist erteilt.

Für das hier gegenständliche Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ hat Cemiplimab die Zulassungserweiterung als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) am 18. November 2022 erhalten. Entsprechend des Beschlusses vom 21. Juli 2022 begann die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Cemiplimab in diesem Anwendungsgebiet damit spätestens innerhalb von vier Wochen nach der am 24. März 2023 erfolgten Zulassung von Cemiplimab in dem Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in  $\geq 1$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist“ sowie 6 Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt, d.h. spätestens am 16. Juni 2023.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. April 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Cemiplimab mit dem neuen Anwendungsgebiet „rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Cemiplimab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cemiplimab (Libtayo) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.10.2023):**

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit:

- Nab-Paclitaxel
- Vinorelbin
- Ifosfamid
- Topotecan
- Pemetrexed
- Irinotecan
- Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom)

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Cemiplimab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Bleomycin, Carboplatin, Cisplatin und Mitomycin sowie die Kombinationstherapien Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin oder mit Paclitaxel und Topotecan, Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin, Pembrolizumab in Kombination mit

Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab und Topotecan in Kombination mit Cisplatin zugelassen.

- zu 2. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
  - Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Für die Therapiesituation nach einer Erstlinientherapie wird laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“<sup>2</sup> bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Hierfür werden die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan als mögliche Therapieoptionen genannt. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom wird in den Leitlinien<sup>2,3</sup> zudem Pembrolizumab (Monotherapie) als mögliche Therapieoption genannt. In der S3-Leitlinie wird zu jeder der vorgenannten Therapieoptionen eine Phase-II-Studie referenziert.<sup>4,5,6,7,8,9,10</sup> Diese Wirkstoffe sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden im Off-Label-Use eingesetzt. Laut aktueller S3-Leitlinie gibt es bislang keine Therapiestudien, die für eine Therapieoption bei einem Progress nach

---

<sup>2</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.

<sup>3</sup> Cibula et al.; ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer – Update 2023

<sup>4</sup> Alberts, D.S., et al., Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 2012. 127(3): p. 451-5.

<sup>5</sup> Muggia, F.M., et al., Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004. 92(2): p. 639-43.

<sup>6</sup> Sutton, G.P., et al., A phase II Gynecologic Oncology Group trial of ifosfamide and mesna in advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*, 1996. 63(1): p. 25-7.

<sup>7</sup> Bookman, M.A., et al., Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol*, 2000. 77(3): p. 446-9.

<sup>8</sup> Lorusso, D., et al., Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol*, 2010. 21(1): p. 61-6.

<sup>9</sup> Verschraegen, C.F., et al., Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*, 1997. 15(2): p. 625-31.

<sup>10</sup> Chung, H.C., et al., Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*, 2019. 37(17): p. 1470-1478.

Erstlinientherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Best-Supportive-Care zeigen.

Laut Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften in dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren stellt in der Versorgungsrealität bei einem Progress nach systemischer Erstlinientherapie eine Mono-Chemotherapie für eine ausgewählte Patientenpopulation die momentan empfohlene Therapie dar. In der Stellungnahme wird dabei auf die in der S3-Leitlinie genannten Mono-Chemotherapien Bezug genommen. In der Stellungnahme wird ebenso angemerkt, dass es allerdings keine Daten gibt, die eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch eine Chemotherapie in dieser Situation belegen. Das Behandlungsziel liegt in der Krankheitskontrolle und Symptomlinderung. Laut der Stellungnahme entspricht eine Best-Supportive-Care, zu der auch der Einsatz wirksamer Zytostatika zur Linderung von Symptomen gehören, den Empfehlungen. Für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom stellt auch laut der Stellungnahme eine Monotherapie mit dem Checkpointinhibitor Pembrolizumab eine weitere Option dar.

Vom G-BA wird für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, dass es sich beim rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom um eine schwere Erkrankung handelt und in dem vorliegenden Anwendungsgebiet aufgrund der langsamen Progression und des primär lokalen Tumorgeschehens ein Schwerpunkt der Therapie auf der Symptomlinderung und -kontrolle liegt.

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, noch relativ neue Behandlungsoption mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab liegen aus den Leitlinien sowie der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften keine Empfehlungen bzw. keine Empfehlung für die vorliegende Behandlungssituation und Patientenpopulation vor. Vor dem Hintergrund, dass das bewertete Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie angewendet wird und in Verbindung mit den Empfehlungen für eine Monotherapie in der vorliegenden Therapiesituation, kommt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Zudem wird der Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab laut der ESGO/ESTRO/ESP -Leitlinie in der Erstlinientherapie gesehen<sup>3</sup>.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für die vorliegende Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.

Vor dem Hintergrund der vielfältigen, empfohlenen Therapieoptionen wird in der vorliegenden Therapiesituation für die Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe in einer direkt vergleichenden Studie erwartet, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung steht.

Die Monochemotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed und Irinotecan sowie der Checkpointinhibitor Pembrolizumab als Monotherapie sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden.

Die zugelassene Behandlungsoption Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab kommt aus den vorgenannten Gründen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die weiteren unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffe entsprechen nicht den Therapieempfehlungen für die vorliegende Indikation und nicht dem in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften dargelegten Therapiestandard in der Versorgungsrealität.

Demgegenüber gelten somit die Monotherapien mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab in der zulassungsüberschreitenden Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, gegenüber den zugelassenen Mono- und Kombinationstherapien als Therapiestandard und sind nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen, gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung für diese Patientengruppe als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

Die Bestimmung der zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 3 SGB V lässt das Verfahren nach § 35c SGB V unberührt.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt. Unter Berücksichtigung der Aussagen in den Leitlinien und in der Stellungnahme der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften zu den Therapieempfehlungen und zur Versorgungsrealität wird dieser Patientengruppe ein relevanter Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels beigemessen. Daher wird es als sachgerecht erachtet, in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei Patientengruppen zu adressieren: Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt (Patientengruppe a) und Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt (Patientengruppe b).

Für die Gruppe der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

#### Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:



Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist

– Best-Supportive-Care

Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren zu Cemiplimab unter den Auswirkungen des Urteils des BSG vom 22. Februar 2023 bestimmt. Nach den Ausführungen des BSG zu diesem Urteil (Az.: B 3 KR 14/21 R) kommen Arzneimittel, die keine Zulassung für die vorliegende Indikation aufweisen und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt worden ist, als zweckmäßige Vergleichstherapie im engeren Sinne des § 2 Absatz 1 Satz 3, § 12 SGB V grundsätzlich nicht in Betracht.

Im Rahmen dieser Bestimmung war festzustellen, dass in den vorliegenden Leitlinien bzw. von wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und/oder der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) nach § 35a Absatz 7 Satz 4 SGB V für die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression nach einer Erstlinientherapie nicht zugelassene Arzneimitteltherapien genannt werden.

Mit dem Inkrafttreten des ALBVVG am 27. Juli 2023 kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV bestimmen.

In Anbetracht dessen, dass für vorliegende Nutzenbewertung zu Cemiplimab eine zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie, auch unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren, in Betracht kommt, war eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter den Regelungen nach Inkrafttreten des ALBVVG erforderlich. Im Zuge dessen wurde die zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss geändert.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat zur Folge, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können. Die Studie Empower-Cervical 1 wurde in der Dossierbewertung des IQWiG auftragsgemäß ergänzend dargestellt. Zudem waren die Ergebnisse der Studie Empower-Cervical 1 Gegenstand der Stellungnahmen, weshalb die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine erneute Durchführung des Nutzenbewertungsverfahrens nicht erforderlich macht.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cemiplimab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

und

- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie EMPOWER-Cervical 1 vorgelegt.

In die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie EMPOWER-Cervical 1 wurden erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom oder adenosquamöses Karzinom) und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eingeschlossen. In den Studienarmen wurde Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (im Folgenden: Chemotherapie) verglichen. Die Patientinnen mussten eine Vortherapie mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab erhalten haben, welche aufgrund von Krankheitsprogression oder Toxizität beendet wurde. Patientinnen, die nicht für eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab geeignet waren, eine Behandlung mit Paclitaxel und/oder Bevacizumab abgelehnt haben oder keinen Zugang zu einer Behandlung mit Bevacizumab hatten, konnten eingeschlossen werden. Bei den Patientinnen musste ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 bestehen, was einem guten Allgemeinzustand entspricht. Aus der Studie ausgeschlossen waren Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen.

Die abgeschlossene Studie wurde von 2017 - 2023 in 97 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nord- und Südamerika durchgeführt.

Insgesamt wurden in die beiden Studienarme 608 Patientinnen im Verhältnis 1:1 randomisiert. In den Interventionsarm mit Cemiplimab und in den Kontrollarm mit Chemotherapie wurden jeweils 304 Patientinnen aufgeteilt. Dabei wurde der Wirkstoff für eine Monotherapie vor der Randomisierung festgelegt. Es wurde dabei stratifiziert nach Histologie (Plattenepithelkarzinom vs. Adenokarzinom/adenosquamöses Karzinom)

geografischer Region (Nordamerika vs. Asien vs. Rest der Welt), Eastern Cooperative Oncology Group–Performance Status (ECOG-PS) (0 oder 1) und Vortherapie mit Bevacizumab (ja vs. nein).

Cemiplimab wurde in der EMPOWER-Cervical 1 entsprechend der Fachinformation zu 350 mg in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Da die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Monotherapien der Chemotherapeutika, die für die hier vorliegende Indikation nicht zugelassen sind, ergibt sich keine direkte Empfehlung für die Dauer der Behandlung und die Dosierung aus den Fachinformationen. Pemetrexed wurde zu 500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) in einem dreiwöchigen Zyklus eingesetzt. Vinorelbin wurde zu 30 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Zyklus dosiert. Die Dosierungen und Intervalle der Chemotherapien mit Pemetrexed und Vinorelbin entsprechen den Empfehlungen der S3-Leitlinie für das Zervixkarzinom. Irinotecan wurde zu 100 mg/m<sup>2</sup> KOF 1x pro Woche für 4 Wochen, gefolgt von einer 10-14 tägigen Therapiepause gegeben (mit der Option auf eine Dosiserhöhung auf 125 mg/m<sup>2</sup> KOF). Die Leitlinie sieht eine wöchentliche Gabe von 125 mg/m<sup>2</sup> KOF vor. Topotecan wurde in der Dosierung 1 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 eines dreiwöchigen Zyklus eingesetzt, wobei die Leitlinie eine Dosis von 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF im gleichen Intervall vorsieht. Irinotecan und Topotecan wurden in einer niedrigeren Dosierung eingesetzt, als in der Leitlinie beschrieben wurde. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Abweichungen bei den Dosierungen einen relevanten Einfluss auf die beobachteten Effekte in der Studie EMPOWER-Cervical 1 haben, da insgesamt nur ca. 20 % der Patientinnen im Vergleichsarm der vorgelegten Teilpopulation mit Irinotecan oder Topotecan behandelt wurden.

Die Patientinnen wurden bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, bis zum Therapieabbruch aufgrund von eigener oder ärztlicher Entscheidung oder bis zum vorgesehenen Studienende von bis zu 96 Wochen behandelt. Laut Studienprotokoll können Patientinnen aus dem Vergleichsarm bzw. Patientinnen aus dem Cemiplimab-Arm deren Behandlung noch nicht abgeschlossen war, nach Studienende Cemiplimab bis zu einem Maximum von 96 Wochen im Rahmen einer Cemiplimab-Verlängerungsphase erhalten.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

#### *Datenschnitte*

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

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

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

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

### *Relevante Teilpopulation*

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung eine Teilpopulation aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor. In der Studie wurden die Patientinnen der Gesamtpopulation mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin behandelt. Patientinnen, für die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, sind in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation nicht enthalten. Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden, mit der ursprünglich im Beratungsgespräch durch den G-BA festgelegten Vergleichstherapie. Unter den vom G-BA benannten Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) war Gemcitabin nicht enthalten. Einen weiteren Grund für den Ausschluss von Gemcitabin benennt der pharmazeutische Unternehmer mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie für das Verfahren zu Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab in der Indikation metastasiertes Zervixkarzinom mit Beschluss vom 2. Februar 2023. In diesem Beschluss hat der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom nach einer Erstlinienchemotherapie, für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, auch eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Komparatoren Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer ist bei der Dossiererstellung und in seiner schriftlichen Stellungnahme davon ausgegangen, dass mit dem Inkrafttreten des ALBVG die zweckmäßige Vergleichstherapie aus dem Beratungsgespräch bzw. dem Pembrolizumab Beschluss vom 2. Februar 2023 seiner Ansicht nach wieder maßgeblich ist.

Die vorgelegte Teilpopulation beinhaltet 196 Patientinnen im Interventionsarm und 183 Patientinnen im Chemotherapie-Arm (Pemetrexed: n = 111; Topotecan: n = 21; Irinotecan: n = 19; Vinorelbin: n = 32). Diese Teilpopulation der Patientinnen der Studie EMPOWER-Cervical 1 (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewertet.

### *Limitation der Studie; Vorbehandlung mit Bevacizumab*

Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Die Gründe dafür waren die Einstufung von Patientinnen als ungeeignet für eine Therapie mit Bevacizumab aufgrund von Kontraindikationen wie einem inakzeptablen Risiko einer Fistelbildung, schlecht kontrollierter Hypertonie, einer Erkrankung mit niedrigem Risiko gemäß Moore-Kriterien, aber auch die Ablehnung einer Therapie mit Bevacizumab durch die Patientin. Für einen großen Teil der Patientinnen bestand aus logistischen Gründen (z. B. keine Verfügbarkeit oder kein Versicherungsschutz) kein Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. So hatten insgesamt 225 (37,0 %) aller eingeschlossenen Patientinnen aus logistischen Gründen keinen

Zugang zu einer Therapie mit Bevacizumab. Daten für die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor, es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass sich der Anteil zwischen Teil- und Gesamtpopulation relevant unterscheidet. Insgesamt wurde somit ein relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen nicht entsprechend der aktuell gültigen Empfehlungen vorbehandelt. Dies stellt eine Limitation der Studie EMPOWER-Cervical 1 dar, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher eingeschränkt. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die in der Studie EMPOWER-Cervical 1 als Vergleichstherapie durchgeführte „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl von Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin“ umfasst mehrere Behandlungsoptionen, die auch von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe umfasst sind. Der einzige Unterschied besteht in der Behandlung mit Gemcitabin, die nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Die in der Studie durchgeführte Therapie nach ärztlicher Maßgabe entspricht der Maßgabe, dass dem Studienarzt eine Auswahl von mehreren Therapieoptionen (Multikomparator-Studie) zur Verfügung stehen sollte.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu der Teilpopulation, für die Patientinnen ausgeschlossen worden sind, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, entsprechen der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unter Bezugnahme auf diese Teilpopulation entspricht die Vergleichstherapie der Studie EMPOWER-Cervical 1 einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Auswertungen zu der relevanten Teilpopulation werden der Bewertung zugrunde gelegt.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Das Gesamtüberleben ist in der Studie EMPOWER-Cervical 1 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) (Im Folgenden: Chemotherapie).

Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das PFS wird in der Studie Empower-Cervical 1 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Cemiplimab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30)*

Die Symptomatik der Patientinnen wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Im Dossier für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

## Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Zur Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor (Skalenspannbreite 0 bis 100). Es besteht jedoch die Unsicherheit, ob die Follow-up-Visiten in den Analysen berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.

## Nebenwirkungen

### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm.

### *Spezifische UE*

#### *Immunvermittelte SUE und immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt immunvermittelte SUE wurden keine Daten vorgelegt. Für den Endpunkt immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegen keine geeigneten Daten vor.

#### *Weitere spezifische UE*

Für die weiteren spezifischen UE Übelkeit (PT, UE) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Für den Endpunkt Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung zu Cemiplimab liegen aus der Studie EMPOWER-Cervical 1 Ergebnisse von Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und den Nebenwirkungen vor. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) herangezogen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine deutliche Verbesserung bewertet.

Die Symptomatik wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die Endpunkte Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) ergibt sich für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion und

soziale Funktion jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cemiplimab im Vergleich zum Kontrollarm.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen lässt sich für Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie insgesamt ein Vorteil feststellen, der auf einer statistisch signifikanten Verminderung von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie auf überwiegenden Vorteilen bei spezifischen UE basiert.

In der Gesamtschau stellt der G-BA für Cemiplimab im Vergleich zu einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom) für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie EMPOWER-Cervical 1.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft.

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit EORTC QLQ-C30) wird aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Ergebnisse zu nicht schwerwiegenden und nicht schweren spezifischen UE weisen aufgrund der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Die Ergebnisse des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund von UE haben aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial.

Laut der S3-Leitlinie sollen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Erstlinientherapie eine Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel oder Cisplatin mit Topotecan jeweils in Kombination mit Bevacizumab erhalten. In der Studie EMPOWER-Cervical 1 erhielten allerdings rund 55 % der Patientinnen in der vorgelegten Teilpopulation keine vorherige Behandlung mit Bevacizumab. Daher ergibt sich eine Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Unsicherheit wird jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit gerechtfertigt wäre.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit gewissen Unsicherheiten behaftet. Diese Unsicherheiten werden jedoch nicht als derart hoch beurteilt, als dass eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung gerechtfertigt wäre. Insbesondere wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt



Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Mit dem Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Daten für eine Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab in dieser Patientengruppe bzw. im Vergleich zu einer Best-Supportive-Care vorgelegt. Somit ist ein Zusatznutzen für Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cemiplimab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Libtayo ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden 2 Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt
- b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Ergebnisse einer relevanten Teilpopulation (ohne die Patientinnen, die mit Gemcitabin behandelt wurden) der Studie EMPOWER-Cervical 1 vor, in der Cemiplimab mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestehend aus den Wirkstoffen Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin (folgend: Chemotherapie) verglichen wird. Diese Vergleichstherapie entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Vergleich zu Chemotherapie, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich für Cemiplimab Vorteile gegenüber Chemotherapie.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich ein Vorteil von Cemiplimab im Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie Vorteile bei spezifischen UE.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom) fest.

Patientengruppe b)

Für die Gruppen der Patientinnen, für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für diese Patientengruppe liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiGs zugrunde gelegt, da die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zugrunde gelegte 5-Jahres-Prävalenz führt zu Unsicherheiten bei der Herleitung der Patientenzahlen. Methodisch wäre die vom IQWiG genutzte Inzidenz eine geeignetere Ausgangsbasis. Es ist zu berücksichtigen, dass auch die Anzahl der Patientinnen der Berechnung des IQWiGs mit Unsicherheiten behaftet ist.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Libtayo (Wirkstoff: Cemiplimab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2023):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Cemiplimab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit Zervixkarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen.

Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2023).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die exakte Zieldosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen.

Die Angaben zu den Dosierungen beziehen sich auf die Anwendungen bei Frauen, da das Zervix-Karzinom ausschließlich bei Frauen vorkommt. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 68,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,76 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916).<sup>11</sup>

Für nab-Paclitaxel, Pembrolizumb, Pemetrexed, Vinorelbin, Ifosfamid, Irinotecan und Topotecan besteht keine Zulassung bei Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom. Für die Kostenberechnung im Rahmen der zulassungsüberschreitenden Anwendung dieser Wirkstoffe zur Behandlung des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms legt der G-BA die entsprechenden Angaben zur Dosierung in der S3-Leitlinie<sup>12</sup> zugrunde. Für Ifosfamid wurde die Fachinformation als Berechnungsgrundlage herangezogen. Der Dosierung von Ifosfamid (1,2 g – 2,4 g/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1-5 eines 21-Tage- oder 28-Tage-Zyklus) wurde die gebräuchlichste Dosierung für eine Monotherapie zugrunde gelegt. Die Dosierungen von Irinotecan (1 x 125 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 7 Tage), Nab-Paclitaxel (125 mg/m<sup>2</sup> KOF

---

<sup>11</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

<sup>12</sup> Leitlinienprogramm Onkologie, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom, Langversion 2.2 – März 2022.

an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage Zyklus), Pembrolizumab (200 mg alle 21 Tage), Pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 21 Tage) Topotecan (1 x 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 - 5 pro 21-Tage-Zyklus) und Vinorelbin (30 mg/m<sup>2</sup> KOF an Tag 1 + 8 eines 21-Tage Zyklus) entsprechen den Angaben der S3-Leitlinie Zervixkarzinom<sup>12</sup>.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Patientenpopulation a)				
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
<i>Ifosfamid + Mesna</i>				
Ifosfamid	1 x an Tag 1 - 5 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 oder 17,4	5	65,0 oder 87,0
Mesna	3 x an Tag 1 - 5 eines 21- oder 28-Tage-Zyklus	13,0 oder 17,4	5	65,0 oder 87,0
Irinotecan	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52,1	1	52,1
nab-Paclitaxel	1 x an Tag 1 + 8 + 15 eines 21-Tage-Zyklus	17,4	3	52,2
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Topotecan	1 x an Tag 1-5 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	5	87,0
Vinorelbin	1 x an Tag 1 und 8 pro 21-Tage-Zyklus	17,4	2	34,8
Patientenpopulation b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin/ Jahr
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17,4	1	17,4
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin /Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenpopulation a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
<i>Ifosfamid + Mesna</i>					
Ifosfamid	1200 mg/m <sup>2</sup> – 2400 mg/m <sup>2</sup> =	2 112 mg	1 x 1000 mg + 1 x 2000 mg	65,0 – 87,0	65,0 – 87,0 x 1000 mg + 65,0 – 87,0 x 2000 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	2112 mg – 4224 mg	4224 mg	1 x 5000 mg		65,0 – 87,0 x 5000 mg
Mesna (i.v.)	240 mg/m <sup>2</sup> – 480 mg/m <sup>2</sup> = 422,4 mg – 844,8 mg	3 x 422,4 mg	3 x 2 x 400 mg	65,0 – 87,0	390 – 522 x 400 mg
		3 x 844,8 mg	3 x 3 x 400 mg		585 – 783 x 400 mg
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> = 220 mg	220 mg	1 x 300 mg	52,1	52,1 x 300 mg
nab-Paclitaxel	125 mg/m <sup>2</sup> = 220 mg	220 mg	3 x 100 mg	52,2	156,6 x 100 mg
Pembrolizumab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17,4	34,8 x 100 mg
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup> = 880 mg	880 mg	2 x 500 mg	17,4	34,8 x 500 mg
Topotecan	1,5 mg/m <sup>2</sup> = 2,64 mg	2,64 mg	1 x 3 mg	87	87 x 3 mg
Vinorelbin	30 mg/m <sup>2</sup> = 52,8 mg	52,8 mg	1 x 50 mg 1 x 10 mg	34,8	34,8 x 50 mg 34,8 x 10 mg
Patientenpopulation b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	350 mg	350 mg	1 x 350 mg	17,4	17,4 x 350 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

## Kosten:

### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Patientenpopulation a)					
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5.148,68 €	2,00 €	498,43 €	4648,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ifosfamid 1 g	1 INF	49,88 €	2,00 €	1,83 €	46,05 €
Ifosfamid 2 g	1 INF	80,24 €	2,00 €	3,27 €	74,97 €
Ifosfamid 5 g	1 IFK	177,77 €	2,00 €	7,90 €	167,87 €
Mesna 400 mg	50 AMP	148,19 €	2,00 €	17,33 €	128,86 €
Irinotecan 300 mg	1 IFK	573,94 €	2,00 €	71,20 €	500,74 €
nab-Paclitaxel 100 mg	1PIS	429,36 €	2,00 €	19,84 €	407,52 €
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 974,82 €	2,00 €	285,60 €	2 687,22 €
Pemetrexed 500 mg	1 PKI	517,04 €	2,00 €	24,00 €	491,04 €
Topotecan 3 mg	1 IFK	236,46 €	2,00 €	21,37 €	213,09 €
Vinorelbin 50 mg	10 IFK	1 424,56 €	2,00 €	67,07 €	1 355,49 €
Vinorelbin 10 mg	10 IFK	294,01 €	2,00 €	13,42 €	278,59 €
Patientenpopulation b)					
Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt					

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab 350 mg	1 IFK	5.148,68 €	2,00 €	498,43 €	4648,25 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: AMP = Ampullen; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; PIS = Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>							
Pemetrexed							
17,4 Zyklen							
Dexamethason <sup>13</sup> 2 x 4 mg	100 x 4 mg TAB	79,54 €	2,00 €	5,40 €	72,14 €	52,2	72,14 €
	20 x 4 mg TAB	24,61 €	2,00 €	1,05 €	21,56 €		4,74 €
Folsäure <sup>14</sup> 350 – 1.000 µg/Tag	30 x 400 µg TAB	3,10 €	0,00 €	0,00 €	3,10 €	365	37,72 € - 75,43 €
Vitamin B12 <sup>13</sup> 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen	10 x 1.000 µg ILO	7,40 €	0,37 €	0,32 €	6,71 €	5,8	3,89 €

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>13</sup> Festbetrag

<sup>14</sup> Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Bei Angaben zu „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombinationen kann das bewertete Arzneimittel aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie entsprechend dieser Angaben eingesetzt werden. Für die Benennung wird seitens des G-BA im Rahmen seines normgesetzgeberischen Gestaltungsermessens als eine vertretbare Auslegungsvariante diesbezüglich die Konstellation einer „bestimmten“ oder einer „unbestimmten“ Kombination zugrunde gelegt.

Sofern eine Benennung als sog. bestimmte oder als sog. unbestimmte Kombination aufgrund fehlender Angaben zu einer Kombinationstherapie in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels entfällt, lässt die Nichtbenennung im Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V die Möglichkeit unberührt, dass das bewertete Arzneimittel zulassungsrechtlich in einer offenen Kombination eingesetzt werden kann.

#### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination

angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Erstlinienchemotherapie aufgetreten ist, und für die eine weitere antineoplastische Therapie nicht in Frage kommt

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 19. April 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cemiplimab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. April 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cemiplimab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 11. September 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Oktober 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. September 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	20. September 2023 4. Oktober 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Oktober 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Oktober 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken