

Cemiplimab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt)

Beschluss vom: 19. Oktober 2023
In Kraft getreten am: 19. Oktober 2023
BAnz AT 22.11.2023 B4

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. November 2022):

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. Oktober 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- 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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil in den Symptomskalen Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion.
Nebenwirkungen	↑↑	Vorteil im Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (schwere UE). Im Detail Vorteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie EMPOWER-Cervical 1: Cemiplimab vs. Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Auswahl einer Monotherapie mit Gemcitabin, Irinotecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vinorelbin (im Folgenden: Chemotherapie).

Relevante Teilpopulation: Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Irinotecan, Pemetrexed, Topotecan oder Vinorelbin ausgewählt worden war, das heißt, Gemcitabin wurde aus der Analyse ausgeschlossen.

Studiendesign: offene RCT

Datenschnitt: 4. Januar 2021

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-36) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	196	12,7 [8,9; 15,2] 119 (60,7)	183	8,0 [7,0; 9,7] 131 (71,6)	0,68 [0,53; 0,87] 0,003 ^c AD = + 4,7 Monate

Morbidität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
	196	2,8 [2,3; 3,9] 160 (81,6)	183	2,9 [2,7; 3,7] 165 (90,2)	0,77 [0,62; 0,97] 0,0245 AD = - 0,1 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e					
Fatigue	196	2,8 [1,7; 3,2] 111 (56,6)	183	2,0 [1,7; 2,9] 97 (53,0)	0,82 [0,62; 1,09] 0,160 ^f
Schmerzen	196	4,3 [2,9; 5,8] 85 (43,4)	183	2,8 [1,8; 2,9] 91 (49,7)	0,63 [0,47; 0,86] 0,003 ^f AD = + 1,5 Monate
Übelkeit und Erbrechen	196	7,8 [6,3; 12,0] 70 (35,7)	183	3,0 [1,8; 5,2] 82 (44,8)	0,44 [0,31; 0,61] <0,001 ^f AD = + 4,8 Monate
Dyspnoe	196	7,6 [5,7; 19,3]	183	5,9 [4,4; 9,9]	0,75 [0,52; 1,07]

		69 (35,2)		62 (33,9)	0,107 ^f
Schlaflosigkeit	196	4,4 [3,2; 8,0] 78 (39,8)	183	4,3 [2,9; 7,0] 70 (38,3)	0,81 [0,58; 1,12] 0,195 ^f
Appetitlosigkeit	196	5,7 [4,2; 8,4] 80 (40,8)	183	3,1 [2,6; 4,4] 84 (45,9)	0,58 [0,42; 0,80] <0,001 ^f AD = + 2,6 Monate
Verstopfung	196	8,2 [5,7; 10,1] 74 (37,8)	183	4,4 [3,1; 7,0] 65 (35,5)	0,72 [0,51; 1,01] 0,055 ^f
Diarrhö	196	8,4 [7,1; 18,0] 58 (29,6)	183	8,8 [5,6; n. b.] 48 (26,2)	0,82 [0,56; 1,22] 0,323 ^f

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie ^a		Cemiplimab vs. Chemotherapie ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g					
Globaler Gesundheitsstatus	196	5,8 [4,4; 7,1] 87 (44,4)	183	3,5 [2,8; 4,4] 84 (45,9)	0,75 [0,55; 1,03] 0,071 ^f
körperliche Funktion	196	6,2 [5,3; 10,5] 89 (45,4)	183	4,1 [2,9; 4,8] 83 (45,4)	0,62 [0,45; 0,85] 0,003 ^f AD = + 2,1 Monate
Rollenfunktion	196	4,3 [2,8; 8,3] 91 (46,4)	183	2,8 [1,8; 3,5] 89 (48,6)	0,62 [0,46; 0,85] 0,002 ^f AD = + 1,5 Monate
emotionale Funktion	196	7,3 [5,6; 13,8] 68 (34,7)	183	5,3 [3,5; 7,1] 64 (35,0)	0,72 [0,50; 1,02] 0,062 ^f
kognitive Funktion	196	5,6 [3,1; 7,2] 90 (45,9)	183	3,2 [2,9; 5,2] 72 (39,3)	0,85 [0,62; 1,16] 0,285 ^f
soziale Funktion	196	5,8 [4,4; 11,3]	183	4,2 [2,9; 5,7]	0,65 [0,47; 0,91]

		76 (38,8)		78 (42,6)	0,009 ^f AD = + 1,6 Monate
--	--	-----------	--	-----------	-----------------------------------------

Nebenwirkungen

Endpunkt	Cemiplimab		Chemotherapie		Cemiplimab vs. Chemotherapie
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)^h					
	195	0,6 [0,4; 0,7] 173 (88,7)	172	0,2 [0,1; 0,3] 152 (88,4)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^h					
	195	n. e. [13,6; n. b.] 56 (28,7)	172	n. e. [7,8; n. b.] 52 (30,2)	0,77 [0,53; 1,14] 0,189 ⁱ
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^h					
	195	7,2 [4,8; 13,8] 94 (48,2)	172	3,6 [1,9; 11,6] 87 (50,6)	0,69 [0,52; 0,94] 0,017 ⁱ AD = + 3,6 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	195	n. e. 20 (10,3)	172	n. e. 8 (4,7)	1,59 [0,69; 3,68] 0,275 ⁱ
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
immunvermittelte SUE					
	keine Daten				
immunvermittelte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	keine geeigneten Daten				
weitere spezifische UE					
Übelkeit (PT, UEs)	195	n. e. 42 (21,5)	172	7,8 [5,3; n. b.] 66 (38,4)	0,43 [0,29; 0,64] <0,001 ⁱ
Erkrankungen des Blutes und des	195	n. e. 2 (1,0)	172	n. e.	0,09 [0,02; 0,40] <0,001 ⁱ

Lymphsystems (SOC, SUEs)				17 (9,9)	
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC, schwere UEs; CTCAE-Grad ≥ 3)	195	n. e. 10 (5,1)	172	n. e. 1 (0,6)	7,52 [0,96; 58,87] 0,024 ⁱ
<p>a) Als Chemotherapie wurde in der Studie EMPOWER-Cervical 1 Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Gemcitabin oder Vinorelbin als Monotherapie eingesetzt. Patientinnen, für die vor der Randomisierung eine Behandlung mit Gemcitabin ausgewählt wurde, flossen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b) Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c) HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom) und der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt).</p> <p>d) Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D) vom 18. April 2023.</p> <p>e) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>f) HR und KI: Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach dem Histologie-Status (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom / adenosquamöses Karzinom). Diskrepante Angaben zwischen Methodikteil und Ergebnistabellen dazu, ob auch nach der geografischen Region (Nordamerika versus Asien versus Rest der Welt) stratifiziert wurde.</p> <p>g) Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h) Progressionsereignisse der zugrunde liegenden Erkrankung wurden nicht als UE erfasst.</p> <p>i) HR und KI: unstratifiziertes Cox Proportional Hazards Modell; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem 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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit		

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

zusammen ca. 380 – 1 450 Patientinnen

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

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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	80 879,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ifosfamid	
Ifosfamid	10 528,74 € - 14 604,69 € (21-Tage-Zyklus) oder 7 866,30 € - 10 911,55 € (28-Tage-Zyklus)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: <i>Mesna</i>	1 345,30 € - 2 017,95 € (21-Tage-Zyklus) oder 1 005,11 € - 1 507,66 € (28-Tage-Zyklus)
Irinotecan	26 088,55 €
Nab-Paclitaxel	63 817,63 €
Pembrolizumab	93 515,26 €
Pemetrexed	17 088,19 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	118,49 € - 156,20 €
Topotecan	18 538,83 €
Vinorelbin	5 686,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Ifosfamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	65,0 oder 87,0	6 500 € oder 8 700 €
Irinotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	52,1	5 210 €
Nab-Paclitaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	3	52,2	5 220 €
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €
Pemetrexed	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €
Topotecan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	5	87,0	8 700 €
Vinorelbin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	2	34,8	3 480 €

b) Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem 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	Jahrestherapiekosten/ Patientin
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cemiplimab	80 879,55 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin/ Jahr	Kosten/ Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cemiplimab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	17,4	1 740 €

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

- 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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.