

**Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018**

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

*Cemiplimab (LIBTAYO®)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3 B**

*Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:*

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder*
- Patienten mit metastasiertem NSCLC*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

Stand: 16.07.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	32
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	38
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	78

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (8. Auflage) .....	14
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8.....	15
Tabelle 3-3: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom.....	19
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für Deutschland .....	26
Tabelle 3-5: Prognose der Inzidenz von Lungenkarzinomen in Deutschland. ....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-7: Herleitung der Patienten in der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	43
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	49
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	51
Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	57
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	72
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	76

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2015–2016 .....	18
Abbildung 3-2: Herleitung des Anteils der Stadien IIB/C und Stadium IV .....	29

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Arbeitsgemeinschaft der deutschen Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Council on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRAF	Proto-oncogene B-Raf
CLcr	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomographie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EPICLIN-Lung	Epidemiological Study to Describe NSCLC Clinical Management Pattern in Europe-Lung
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESMO-MCBS	ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IgG4	Immunglobulin-G4
IU	International Unit
k. A.	Keine Angaben
MRT	Magnetresonanztomographie
nab	Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Not otherwise specified
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PET-CT	Positronenemissionstomographie mit Computertomographie
PK	Pharmakokinetisch
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Oncogene 1
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (severe cutaneous adverse reaction)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (Tumor / Node / Metastasis)
TPS	Tumor proportion score
TRM	Tumorregister München

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das

PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2021)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Anwendungsgebiet von Cemiplimab ist Pembrolizumab als Monotherapie.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Am 29. Oktober 2020 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-237 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Das zum Beratungszeitpunkt geplante AWG lautete (Sanofi 2020):

„Cemiplimab ist indiziert zur Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten mit:

- Lokal fortgeschrittenem NSCLC, die für eine Operation oder definitive Radiochemotherapie nicht in Betracht kommen, oder die nach einer Behandlung mit einer definitiven Radiochemotherapie progredient sind, oder
- Metastasiertem NSCLC.“

Die Bestimmung der ZVT erfolgte gemäß Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2020a, 2021; Sanofi 2020). Der G-BA bestätigte, dass im AWG nicht-medikamentöse Behandlungen nicht indiziert sind – weder eine definitive Radiochemotherapie noch eine definitive Lokalthherapie – und definierte folgende ZVT für die Gesamtpopulation im genannten AWG von Cemiplimab (G-BA 2020b):

- Pembrolizumab als Monotherapie.

Das AWG wurde nach dem Beratungsgespräch im Rahmen des Zulassungsprozesses entsprechend der Forderungen der Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines*

Agency, EMA) wie folgt modifiziert: „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2021)

Dies hat jedoch keine Auswirkung auf die bereits festgelegte ZVT. Daher folgt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im vorliegenden Dossier der Vorgabe des G-BA hinsichtlich der Festlegung der ZVT im AWG von Cemiplimab.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2020-B-237) zugrunde gelegt (G-BA 2020a, 2020b; Sanofi 2020). Das zur Nutzenbewertung stehende AWG ist der Fachinformation von Cemiplimab (LIBTAYO®) entnommen (Sanofi 2021).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang 2020-B-237 Cemiplimab (NSCLC)*. Stand: Oktober 2020. Data on file.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-237*. Data on file.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO\\_2017-11-17\\_iK-2021-06-03.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2504/VerfO_2017-11-17_iK-2021-06-03.pdf), abgerufen am: 09.06.2021.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2020. *Anforderungsformular für eine Beratung: Cemiplimab, Vorgang 2020-B-237*. Data on file.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Anwendungsgebiet von Cemiplimab (LIBTAYO®)

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder

- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021b).

## Das Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung. Es entsteht primär in der Lunge als epitheliales Malignom und gehört weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen (Barta 2019; DGHO 2019). Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) ermittelt zusammen mit dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) die Zahl aller Krebsneuerkrankungen, speziell auch die altersspezifische Inzidenz für Lungenkrebs bei Männern und Frauen. Bei den epidemiologischen Angaben werden üblicherweise die bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10 CD34) sowie die der Trachea (ICD-10 C33) zusammengefasst. Dabei entfällt jedoch auf die Tumoren der Trachea weniger als 1 % (DGHO 2019). Im Jahr 2016 erkrankten 21.500 Frauen und 35.960 Männer neu an bösartigen Tumoren der Lunge, 16.481 Frauen und 29.324 Männer verstarben an dieser Erkrankung. Für das Jahr 2020 wird die Anzahl der Neuerkrankungen auf 25.920 bei Frauen und 36.460 bei Männern prognostiziert (RKI 2019). Beim Lungenkarzinom handelt es sich mit 15 % bei Frauen um die zweithäufigste und mit 24 % bei Männern um die mit Abstand häufigste Krebstodesursache in Deutschland (AWMF 2018).

## Histologie und molekulare Charakteristika

Traditionell werden beim Lungenkarzinom zwei histologische Hauptformen unterschieden: das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) und das kleinzellige Lungenkarzinom (*small cell lung cancer*, SCLC). Das NSCLC tritt mit ca. 80 - 85 % am häufigsten auf. Das SCLC ist mit 10 - 15 % weitaus seltener. Der Anteil weiterer Formen wie Karzinoide liegt unter 5 % (American Cancer Society 2019; DGHO 2019). Innerhalb der Gruppe des NSCLC gibt es wiederum verschiedene histologische Subtypen, die entsprechend den Kriterien der Internationalen Agentur für Krebsforschung (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) eingeteilt werden. Adenokarzinome sind mit ca. 40 % der häufigste histologische Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit ca. 25 - 30 %, großzelligen Karzinomen mit ca. 10 - 15 % und sonstigen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen wie Tumoren, die nicht eindeutig einem anderen Tumortyp zugeordnet werden können (*not otherwise specified*, NOS), und Mischentitäten (jeweils < 5 %) (Collins 2007; NCI 2021; RKI 2019; Travis 2015).

Neben der histologischen Klassifikation haben in den letzten Jahren Fortschritte in der Diagnostik zu einer eingehenden molekularpathologischen Untersuchung der Tumore und einer zunehmenden Diversifikation des NSCLC in molekulare Subtypen geführt (AWMF 2018; Chen 2014; DGHO 2019). Molekulare Veränderungen, die eine Prognose zum zu erwartenden individuellen Verlauf der Erkrankung ermöglichen oder die selbst als therapeutische Zielstrukturen dienen können, sind von besonderem Interesse. Als therapierelevant wird in den aktuellen deutschen Leitlinien die Bestimmung folgender genetischer Aberrationen eingestuft (AWMF 2018; DGHO 2019):

- EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) Exon 18-21 Mutationen

- ALK (Anaplastische Lymphomkinase) Translokationen
- ROS1 (C-Ros oncogene 1) Translokationen
- BRAF (Proto-oncogene B-Raf) V600 Mutationen
- NTRK (Neurotrope Tropomyosin-Rezeptor-Kinase) Fusionen

Da für zahlreiche weitere genetische Veränderungen aktuell spezifische Therapiekonzepte geprüft werden, ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum in den nächsten Jahren sukzessive erweitern wird.

Die einzelnen histologischen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen und bestimmte Aberrationen sind für den jeweiligen Subtyp charakteristisch. So finden sich beispielsweise aktivierende EGFR-Mutationen oder durch Translokation entstandene ALK-Fusionsgene überwiegend beim NSCLC mit Adenokarzinom-Histologie (Ahmadzada 2018; CLCGP 2013; Golding 2018).

Durch zielgerichtete Therapieansätze bei vorliegendem Mutationsnachweis konnte vor allem bei Patienten in späten Tumorstadien die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne Mutationsnachweis deutlich verlängert werden (DGHO 2019; Osmani 2018).

Darüber hinaus werden Fortschritte auf dem Gebiet der Immunonkologie durch sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren erzielt. Zur weiteren Therapiedifferenzierung hat sich insbesondere bei Patienten ohne Nachweis therapierelevanter Aberrationen der Immunmarker PD-L1 (*programmed cell death ligand 1*) als wichtiger prädiktiver Parameter herausgestellt (Evans 2018). Es wird davon ausgegangen, dass dieses Protein dazu beiträgt, dass der Tumor vom körpereigenen Immunsystem nicht erkannt wird (Immunevasion). Die PD-L1 Expression des Tumorgewebes kann auf die Entscheidung Einfluss haben, die Erkrankung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren zu behandeln. Immunhistochemisch wird hierbei als Maß für die PD-L1 Expression des Tumors der Anteil der Tumorzellen bestimmt, die PD-L1 auf der Zellmembran exprimieren (*Tumor proportion score*, TPS). Beim NSCLC wird zwischen Tumoren mit einem TPS von  $\geq 1\%$ ,  $< 50\%$  und  $\geq 50\%$  unterschieden. Die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen nach dem TPS soll bei allen NSCLC-Patienten im Stadium III nach definitiver Strahlenchemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (DGHO 2019), unabhängig vom histologischen Subtyp (AWMF 2018).

### **Stadieneinteilung (Staging)**

Die Stadieneinteilung ist beim NSCLC entscheidend für die prognostische Abschätzung und die Festlegung der am besten geeigneten Therapiestrategie. Sie basiert auf der TNM-Klassifikation nach Tumorgöße des Primärtumors (*Tumor*, T), Metastasierung der regionären Lymphknoten (*Node*, N) und Fernmetastasierung (*Metastasis*, M) sowie den Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC) (siehe Tabelle 3-1). Die aktuelle Klassifikation wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), dem American

Joint Council on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist seit 1. Januar 2017 gültig (siehe Tabelle 3-2). Sie wurde bereits in die aktuell gültigen deutschen Leitlinienempfehlungen integriert (AWMF 2018; DGHO 2019). Hervorzuheben ist, dass in der aktuellen Klassifikation die Subklassen in Stadium III neu gruppiert und drei Untergruppen des Stadiums III definiert wurden. Stadium IIIA umfasst die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch in der Regel resektablen Tumorkonstellationen T1 N2, T2 N2, T3 N1 und T4 N0-1, Stadium IIIB die in der Regel inoperablen Untergruppen T1 N3, T2 N3, T3 N2 und T4 N2 und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen Tumorbefunde T3 N3 und T4 N3, bei denen eine chirurgische Intervention grundsätzlich keine Behandlungsoption mehr darstellt (AWMF 2018).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (8. Auflage)

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Primärtumor)	Tis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma in situ</li> </ul>
	T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &lt; 3 cm, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt</li> </ul>
	T1a(mi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimal invasives Adenokarzinom (solitäres Adenokarzinom mit überwiegend lepidischem Wachstumsmuster, &lt; 3 cm in der größten Gesamt-Ausdehnung mit einem invasiven (in der CT soliden) Anteil &lt; 5 mm</li> </ul>
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser ≤ 1 cm</li> </ul>
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 1 und ≤ 2 cm</li> </ul>
	T1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 2 und ≤ 3 cm</li> </ul>
	T2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 3 und ≤ 5 cm oder</li> <li>• Infiltration des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand von der Karina, aber ohne direkte Invasion der Karina</li> <li>• Infiltration der viszeralen Pleura oder</li> <li>• tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Pneumonie, die bis in den Hilus reichen und Teile der Lunge oder die gesamte Lunge umfassen</li> </ul>
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 3 und ≤ 4 cm</li> </ul>
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 4 und ≤ 5 cm</li> </ul>
	T3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 5 aber ≤ 7 cm oder</li> <li>• Infiltration von Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Superior Sulcus), Nervus phrenicus, parietalem Perikard oder</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor</li> </ul>
	T4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• größter Durchmesser &gt; 7 cm oder mit direkter Infiltration von Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen (Vena cava, Aorta, Pulmonalarterie, Pulmonalvene intraperikardial), Trachea, Nervus laryngeus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Karina oder</li> <li>• zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen</li> </ul>

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung	
N (regionäre Lymphknoten)	N0	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Lymphknotenmetastasen</li> </ul>	
	N1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und / oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und / oder intrapulmonalen Lymphknoten oder direkte Invasion dieser Lymphknoten</li> </ul>	
	N2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten</li> </ul>	
	N3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metastase in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten</li> </ul>	
M (Fernmetastasen)	M0	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Fernmetastase(n)</li> </ul>	
	M1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fernmetastase(n)</li> </ul>	
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> <li>separate(r) Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen <i>oder</i></li> <li>Pleura mit knotigem Befall <i>oder</i></li> <li>maligner Pleuraerguss <i>oder</i></li> <li>maligner Perikarderguss</li> </ul>	
		M1b	<ul style="list-style-type: none"> <li>isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ</li> </ul>
		M1c	<ul style="list-style-type: none"> <li>mehrere Fernmetastasen (&gt; 1) in einem oder mehreren Organen</li> </ul>
CT: Computertomographie Quelle: modifiziert nach (AWMF 2018; DGHO 2019)			

Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8

Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0



Stadium	Primärtumor	Lymphknoten	Fernmetastasen
IIIB	T1a-b	N3	M0
	T2 a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b
IVB	jedes T	jedes N	M1c
TNM: Primärtumor / regionale Lymphknoten / Fernmetastasen; UICC: Union for International Cancer Control Quelle: (Goldstraw 2016); modifiziert nach: (DGHO 2019)			

### Pathogenese und Risikofaktoren

Die Pathogenese des Lungenkarzinoms ist ein komplexer, stufenförmiger Prozess durch die Akkumulation veränderter Moleküle und Deregulation von Signalübertragungswegen basierend auf genetischen Alterationen (Ahmadzade 2018; DGHO 2019). Häufig läuft dieser Prozess über einen längeren Zeitraum ab. Das NSCLC zählt zu den Tumoren mit den höchsten Mutationslasten (Chalmers 2017; Schumacher 2015). Fortschritte im Verständnis der molekularen Pathogenese des NSCLC haben gezeigt, dass es sich um eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen handelt und sich die pathogenetischen Wege zwischen den verschiedenen histologischen Subtypen unterscheiden. Bei nicht-plattenepithelialer Histologie weisen Tumore beispielsweise häufiger eine genetische Aberration auf als bei plattenepithelialer Histologie. Neben einer hohen Tumormutationslast spielt beim NSCLC auch die Interaktion der Tumorzellen mit dem Immunsystem in der Tumor-Mikroumgebung eine bedeutende Rolle. Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien hervorgehoben (AWMF 2018; DGHO 2019; ESMO 2017, 2019; NCCN 2021). Hierbei ist die PD-L1 Expression ein wichtiger prädiktiver immunhistochemischer Marker für die Therapieentscheidung (Evans 2018).

Rauchen ist seit langem als der dominierende Risikofaktor für das Lungenkarzinom bekannt (AWMF 2018; Proctor 2001). Das individuelle Risiko korreliert mit der Intensität des täglichen Rauchens und der Dauer in Jahren (DGHO 2019). Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar (AWMF 2018). Insgesamt sind in der Europäischen Union (EU) 85 % der Lungenkrebstodesfälle auf das Rauchen zurückzuführen (65 % Frauen, 91 % Männer). In Deutschland sterben Berechnungen zufolge jährlich rund 36.000 Personen (10.000 Frauen, 26.000 Männer) am Lungenkrebs durch Rauchen (AWMF 2018). Im Vergleich zu Nichtrauchern haben Raucher ein bis zu 30-fach erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken (Walser 2008). Hervorzuheben ist, dass Adenokarzinome häufiger bei Nichtrauchern auftreten als andere histologische Subtypen. Daher spielen auch weitere exogene Risikofaktoren eine Rolle. Dazu zählen: ionisierende Strahlen (hohe Umwelt-Radonbelastung,

medizinische Strahlenexposition), Feinstaub, Dieselmotorabgase, Asbest, Quarzstäube, berufliche Exposition (nach deutscher Berufskrankheiten-Verordnung: Arsen, Beryllium, Cadmium, Chrom, Kokerei-Rohgase, Nickel, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Siliziumdioxid, auch Passivrauchen bei Nichtrauchern) und Vorerkrankungen der Lunge mit Narbenbildung bzw. chronisch entzündlichen Prozessen, z. B. Tuberkulose (Narbenkarzinom) (DGHO 2019). Zudem scheint der Einfluss erblicher Faktoren ein endogenes Risiko darzustellen. Wenngleich noch unzureichend verstanden, geht man davon aus, dass ungefähr 8 % der Tumorerkrankungen der Lunge vererbt werden oder als Folge einer genetischen Prädisposition auftreten (Kanwal 2017).

### **Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten**

Das durchschnittliche Erkrankungsalter für Lungenkrebs liegt bei etwa 70 Jahren (Frauen: 68,3 Jahre; Männer: 69,3 Jahre) (RKI 2016). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (RKI 2016, 2019). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich jedoch bei beiden Geschlechtern gegenläufig. Seit Ende der 1990er Jahre stiegen sie bei den Frauen kontinuierlich an, wohingegen die Raten der Männer im gleichen Zeitraum zurückgingen (RKI 2019). Diese unterschiedlichen Entwicklungen lassen sich vermutlich auf die bereits länger zurückliegenden Veränderungen der Rauchgewohnheiten zurückführen und werden sich wahrscheinlich noch weiter fortsetzen (RKI 2019). Die Mortalitätsrate für Lungenkrebs nimmt mit dem Alter zu und erreicht ihr Maximum bei Männern und Frauen in der Altersklasse zwischen 80 und 84 Jahren (AWMF 2018). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 13 %, bei Frauen etwas höher bei 18 % (DGHO 2019).

### **Krankheitsverlauf und Prognose**

Der Verlauf hängt maßgeblich vom Stadium bei Diagnosestellung ab. In den Frühstadien ist eine kurative Lokalthherapie möglich. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer Ausdehnung auf die Umgebung und die Lymphknoten. Beim NSCLC ist eine Metastasierung in fast allen Regionen des Körpers möglich. Fortgeschrittene Tumorstadien sind in der Regel ab Stadium IIIB inoperabel und potentiell lebensbedrohlich (AWMF 2018; DGHO 2019). Es gibt noch keine geeignete Methode zur Früherkennung für die gesamte Bevölkerung. Derzeit wird in Studien geprüft, ob und für wen Früherkennungsuntersuchungen mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT) empfohlen werden könnten. Eine jährliche Untersuchung ist bislang kein Standard (RKI 2019). Das Lungenkarzinom (ICD-10 C33–C34) gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 21 % bei Frauen und 15 % bei Männern widerspiegelt (RKI 2019). Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad sowie dem histologischen Typ des Tumors (AWMF 2018; RKI 2016; TRM 2021b). In Abbildung 3-1 ist das relative 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht dargestellt. Während das 5-Jahres-Überleben im Stadium I noch 75 % bei Frauen und 58 % bei Männern beträgt, sinkt es im Stadium IV stark ab auf 5 % bei Frauen und 3 % bei Männern (RKI 2019). Im Stadium IVB lag die mediane Überlebenszeit noch vor wenigen Jahren bei nur 8 bis 12 Monaten (DGHO 2019). Mit den neuen zielgerichteten Therapien ist eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit zu beobachten (DGHO 2019).

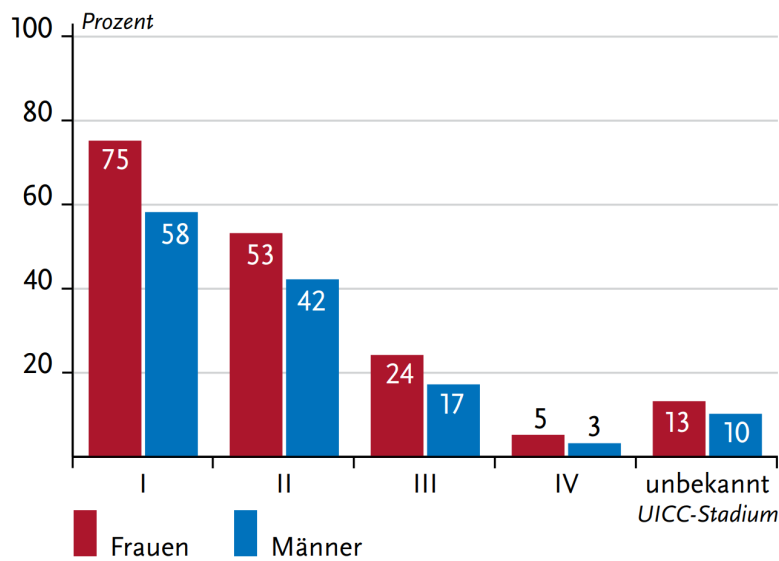


Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2015–2016

UICC: Union for International Cancer Control; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

Quelle: (RKI 2019)

### Klinische Präsentation

Im frühen Stadium ist das Lungenkarzinom oft asymptomatisch. Kleine Tumore werden zumeist zufällig im Rahmen bildgebender Thoraxdiagnostik aufgrund anderer Indikationen entdeckt. Die Mehrheit der Patienten befindet sich deshalb zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation bereits im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium und leidet unter einem oder mehreren Symptomen (Kocher 2015). Die Symptome können durch Ausmaß und lokale Auswirkungen des Primärtumors im Lungengewebe (lokal tumorbedingt) oder durch Metastasen hervorgerufen werden (Tabelle 3-3). Bei ungefähr einem Drittel der Patienten sind Symptome bedingt durch extrathorakale Metastasen vorhanden (AWMF 2018). Metastasen können beim NSCLC in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Die häufigsten Lokalisationen sind Lymphknoten, ipsi- oder kontralaterale Lunge, Skelett, Leber, Nebennieren und zentrales Nervensystem (ZNS) (DGHO 2019).

Tabelle 3-3: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom

Ursache	Symptom
<b>Lokal tumorbedingt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Husten</li> <li>• Atemnot (Dyspnoe)</li> <li>• Brustschmerzen (Thoraxschmerzen)</li> <li>• Bluthusten (Hämoptysen)</li> <li>• Obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom)</li> <li>• Schluckstörung (Dysphagie)</li> <li>• Pathologisches Atemnebengeräusch (Stridor)</li> <li>• Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens)</li> <li>• Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)</li> <li>• Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)</li> </ul>
<b>Metastasenbedingt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen</li> <li>• Schwindel, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle</li> <li>• Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)</li> <li>• Gelbsucht (Ikterus)</li> </ul>
<b>Allgemein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewichtsverlust</li> <li>• Schwäche</li> <li>• Fieber</li> <li>• Nachtschweiß</li> <li>• Paraneoplastische Syndrome (treten häufiger bei Patienten mit SCLC auf)</li> <li>• Autoimmun (Kollagenosen)</li> <li>• Endokrin</li> <li>• Hämatologisch einschließlich Gerinnung</li> <li>• Kutan, z. B. Dermatomyositis</li> <li>• Metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie</li> <li>• Neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom</li> <li>• Ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom)</li> <li>• Renal</li> </ul>
<p>SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom; SIADH: Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon  Quelle: modifiziert nach (DGHO 2019)</p>	

### Diagnose und Therapiemöglichkeiten

Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird zunächst eine Basisdiagnostik durchgeführt. Diese umfasst die anamnestische Abklärung, klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen und bildgebende Verfahren, wobei die CT als kontrastmittelverstärkte Untersuchung von Thorax und Oberbauch oder die Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET-CT) als Methoden der ersten Wahl gelten (AWMF 2018; DGHO 2019). Der Allgemeinzustand eines Patienten und seine Leistungsfähigkeit kann anhand des Karnofsky-Index und des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status quantifiziert werden

2018). Bei bildgebendem Verdacht erfolgen die Diagnosesicherung und Klassifikation der Raumforderung anhand bioptischer Verfahren zur histologischen Begutachtung. Nach Sicherung und Differenzierung eines primären Lungenkarzinoms durch die Pathologie ist eine gezielte Ausbreitungsdiagnostik (Staging) unter Berücksichtigung klinischer Symptome angezeigt (DGHO 2019). Patienten mit oligometastasierter Erkrankung (nach IASLC 2016/17 (Goldstraw 2016)) sollen, wenn im weiteren Verlauf eine multimodale Behandlung in Erwägung gezogen wird, im initialen Staging ein Ganzkörper-PET-CT und eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels erhalten (AWMF 2018). Bei kurativer Intention greifen die Algorithmen des Stagings in den Stadien I–III, d. h. die solitäre Metastase sollte nachgewiesen und das Vorliegen weiterer Metastasen mit größtmöglicher Präzision ausgeschlossen werden (AWMF 2018). Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist zudem vor dem Beginn der Erstlinientherapie eine Testung auf therapierelevante genetische Aberrationen anhand des zur Verfügung stehenden Tumorgewebes zumindest bei nicht kurativ behandelbarem nicht-plattenepithelialem NSCLC und bei Plattenepithelkarzinomen von Nie-/Leichtrauchern indiziert (AWMF 2018). Die Leitlinie der DGHO empfiehlt indes die Erhebung von Therapie-relevanten Mutationen bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie (DGHO 2019). Parallel dazu soll bei allen Patienten im Stadium III nach definitiver Strahlenchemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie eine immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 auf den Tumorzellen nach dem TPS erfolgen (DGHO 2019), unabhängig vom histologischen Subtyp (AWMF 2018).

Die Therapie des NSCLC erfolgt stadienabhängig. Die Stadieneinteilung basiert auf den TNM-Merkmalen und der Klassifikation der UICC. Neben der Stadieneinteilung bilden die Beurteilung des Allgemeinzustands, Vorbehandlung, Symptomatik, spezifische Komorbidität und Patientenpräferenz die Grundlage der ersten Therapieentscheidung (DGHO 2019). Interdisziplinäre Tumorkonferenzen sind speziell im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium für die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung bedeutsam (DGHO 2019; ESMO 2019). Im Frühstadium gilt das NSCLC als heilbar. Bei Patienten mit Stadium I oder II sollte nach Möglichkeit der Tumor vollständig chirurgisch entfernt werden. Bei Inoperabilität soll im Stadium I eine stereotaktische Radiatio erfolgen (DGHO 2019). Eine postoperative adjuvante Chemotherapie verbessert die Überlebenschancen bei Patienten mit NSCLC im Stadium II (Douillard 2010). Das Stadium III umfasst eine sehr heterogene Gruppe von Patienten. Vor allem Ausmaß und Lokalisation der Lymphknotenmetastasen sind prognostisch relevant (DGHO 2019). Gemäß der aktuellen TNM-Klassifikation (8. Auflage) umfasst Stadium IIIA die lokal fortgeschrittenen, im Rahmen eines multimodalen Therapieansatzes jedoch meist resektablen Tumorkonstellationen, Stadium IIIB die größtenteils inoperablen Untergruppen und Stadium IIIC die lokal fortgeschrittenen inoperablen Tumorbefunde (AWMF 2018). In der Regel wird bei lokal fortgeschrittenem NSCLC eine multimodale Therapie eingesetzt (AWMF 2018; DGHO 2019; ESMO 2017). Im Stadium IIIA<sub>4</sub> und IIIB kann die Inklusion eines operatives Verfahrens bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Patienten erwogen werden (DGHO 2019). Bei der Mehrzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV ist der Therapieanspruch palliativ. Bei einer oligometastatischen Erkrankung, die beim NSCLC eine

Situation mit Primärtumor, ggf. regionären Lymphknotenmetastasen und ein bis vier extrathorakalen Organmetastasen (in einem Organsystem) umfasst, kann ein potenziell kuratives multimodales Behandlungskonzept infrage kommen (AWMF 2018; Goldstraw 2016). Im palliativen Therapiesetting können diverse systemische Behandlungen eingesetzt werden, um das Tumorwachstum zu verlangsamen, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern (AWMF 2018; DGHO 2019; ESMO 2019). Die nicht-heilbare Lungenkarzinomkrankung ist die erste Tumorentität, für die der Nutzen einer frühen Einbeziehung der Palliativmedizin in die Behandlung wissenschaftlich belegt ist (AWMF 2018). Durch molekular-zielgerichtete bzw. immunologisch aktive Arzneimittel stehen neue systemische Behandlungsoptionen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zur Verfügung, die die Therapielandschaft des NSCLC in den vergangenen Jahren maßgebend verändert haben. Diese werden wesentlich vom stetig wachsenden Wissen über die Tumorbio­logie beeinflusst (DGHO 2019).

### Die Zielpopulation

Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021b).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Das Lungenkarzinom zählt zu den Tumorerkrankungen mit ungünstiger Prognose. Diese hängt stark vom Stadium, dem Genotyp, der Histologie, dem Geschlecht, dem Allgemeinzustand und der Komorbidität ab (DGHO 2019; RKI 2019; TRM 2021b). Da die Tumorentwicklung in der Lunge im frühen Stadium häufig keine Beschwerden verursacht, wird die Erkrankung in vielen Fällen erst spät entdeckt (Walters 2013). Laut dem aktuellen Bericht des ZfKD erfolgt die Erstdiagnose (ICD-10 C33–C34) bei knapp 25 % im Stadium III (22 % bei Frauen, 24 % bei Männern) und bei über 50 % im Stadium IV (53 % bei Frauen, 52 % bei Männern) (RKI 2019). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt deutlich mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung (RKI 2019; TRM 2021b). Das tumorspezifische Überleben ist bei Lebermetastasen oder

mehrfacher Metastasierung am niedrigsten (Li 2019). Für die große Mehrzahl der Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist die Therapie nicht kurativ. Darüber hinaus leiden die Patienten mit metastasiertem Lungenkarzinom unter einer hohen Symptomlast. Ihre Lebensqualität ist häufig schlechter als die in der gesunden Bevölkerung oder von Krebspatienten mit anderen bösartigen Erkrankungen (Polanski 2016). Sie wird durch den Schweregrad und die Anzahl der Symptome wie Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Atemnot, Husten, Blut im Auswurf und Schmerzen, die spezifisch für Lungentumoren sind, maßgeblich beeinflusst (Polanski 2016). Ziele der Behandlung im fortgeschrittenen Krankheitsstadium umfassen eine Reduktion tumorbedingter Symptome und eine Verlängerung der Überlebenszeit (AWMF 2018). Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z. B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung oder Bronchialobstruktion (AWMF 2018).

In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze verbessert. Tumore mit hoher Mutationslast, also einer hohen Anzahl somatischer Mutationen, exprimieren vermehrt Neoantigene. Dadurch wird ihre Immunogenität und somit ihr Ansprechen auf eine immunonkologische Therapie erhöht (Schumacher 2015; Yarchoan 2017). Das NSCLC gehört zu den Tumoren mit den höchsten Mutationslasten (Chalmers 2017; Schumacher 2015). Damit gibt es eine starke biologische Rationale für den Einsatz von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, beispielsweise Antikörpern gegen PD-1 oder PD-L1, bei fortgeschrittenem NSCLC. Insbesondere bei Patienten ohne therapeutisch relevante genetische Aberrationen ist die PD-L1 Expression für die Abschätzung des Therapieerfolgs von hoher prädiktiver Bedeutsamkeit und soll vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie bestimmt werden (AWMF 2018; DGHO 2019; Evans 2018). Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird auch in den aktuellen Leitlinien hervorgehoben (ASCO 2020; AWMF 2018; DGHO 2019; ESMO 2019; NCCN 2021; NICE 2018). Im Folgenden sind die nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen dargestellt:

In der deutschen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) sind die Behandlungsempfehlungen nach Tumorstadien eingeteilt. Der Therapiealgorithmus für Stadium IIIB ist noch nach der Stadieneinteilung der veralteten 7. Auflage der TNM-Klassifikation der UICC abgebildet und umfasst auch die nach neuer 8. Auflage als IIIC definierten Stadien. Deshalb ist der Therapiealgorithmus für Stadium IIIB und IIIC gültig. Das AWG von Cemiplimab umfasst die lokal fortgeschrittenen Stadien IIIB und IIIC sowie das metastasierte Stadium IV. Durch das AWG ausgeschlossen ist die Therapieempfehlung zur definitiven Radiochemotherapie. Auch Patienten, die potenziell für eine Radiochemotherapie und – bei fehlender Eignung für eine Chemotherapie – für eine definitive Radiotherapie als kurative Behandlungsoption grundsätzlich in Betracht kommen, sind durch das AWG nicht abgedeckt. Für Patienten mit NSCLC des Stadiums IIIB ohne Indikation zur Radiatio ist die Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie, dem Therapiealgorithmus für Stadium IV zu folgen. Bei Ausschluss einer definitiven Lokaltherapie

wird bei Patienten des Stadiums IV, die keine therapiebaren genetischen Aberrationen (z. B. EGFR, ALK, ROS1) aufweisen und in Gewebeproben eine PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen zeigen, eine Monotherapie mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie empfohlen (AWMF 2018). In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) ist die Therapiestruktur ebenfalls nach Stadien eingeteilt. Beim NSCLC ohne therapierelevante genetische Aberrationen und mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen wird in den fortgeschrittenen Stadien als Erstlinientherapie Pembrolizumab als Monotherapie oder die Kombination eines Immun-Checkpoint-Inhibitors mit Chemotherapie empfohlen. Unabhängig vom PD-L1 Status wird bei Patienten, die sich für eine Immuntherapie eignen, beim Nicht-Plattenepithelkarzinom Pembrolizumab plus eine platinhaltige Chemotherapie mit Pemetrexed oder eine Kombinationstherapie aus Atezolizumab, Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel empfohlen (siehe Tabelle 2-3 in Modul 2). Beim Plattenepithelkarzinom wird Pembrolizumab plus eine platinhaltige Kombinationstherapie empfohlen (DGHO 2019). Die Europäische Leitlinie für das frühe und lokal fortgeschrittene NSCLC der European Society for Medical Oncology (ESMO) aus dem Jahr 2017 empfiehlt für inoperable lokal fortgeschrittene Tumore eine simultane Radiochemotherapie. Wenn eine simultane Radiochemotherapie nicht möglich ist, stellt die sequentielle Radiochemotherapie eine Alternative dar. Beide angeführten Therapieoptionen sind durch das AWG von Cemiplimab ausgeschlossen. Die systemische Erstlinientherapie mit zielgerichteten Arzneimitteln bzw. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wird für Stadium III nur im Rahmen der klinischen Forschung beschrieben (ESMO 2017). In einem online verfügbaren Update der Leitlinie wird der Einsatz des Immun-Checkpoint-Inhibitors Durvalumab bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC empfohlen, jedoch nicht für die Erstlinie (ESMO 2020). In der ESMO-Leitlinie für das metastasierte NSCLC werden die Optionen für die Erstlinientherapie für Patienten mit EGFR-, ALK-, ROS1- und BRAF-negativem NSCLC mittels des PD-L1 Status in die Kategorien „PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen“ und „jegliche PD-L1 Expression“ unterteilt (ESMO 2019). Für Patienten mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen wird als Therapiestandard einzig Pembrolizumab als Monotherapie benannt. In der Kategorie unabhängig vom PD-L1 Status werden weitere therapeutische Alternativen angeführt. Bei Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC werden folgende Therapieoptionen genannt: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie sowie Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel, in Kombination mit Carboplatin und Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound, nab)-Paclitaxel oder in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (noch nicht zugelassen). Bei Patienten mit plattenepitheliale NSCLC werden Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowie die noch nicht zugelassene Kombination aus Atezolizumab, Carboplatin und nab-Paclitaxel als Therapieoptionen gelistet. Obwohl viele der angeführten Therapien über den gleichen Evidenz- und Empfehlungsgrad wie die Pembrolizumab-Monotherapie bei Patienten mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen verfügen, wird Pembrolizumab als Monotherapie eine höhere ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) zugewiesen als den weiteren Therapieoptionen. Hierbei handelt es sich um ein validiertes und reproduzierbares Instrument zur Bewertung des Umfangs des klinischen Nutzens neuer und wirksamer Krebstherapien (Cherny 2017).



Unabhängig vom histologischen Subtyp wird in der ESMO-Leitlinie eine platinhaltige oder Carboplatin-haltige Chemotherapie als therapeutische Alternative angegeben. Patienten, die für diese Therapieoption infrage kommen würden, sind durch das AWG von Cemiplimab nicht abgedeckt. Bei einer hohen Tumormutationslast ( $\geq 10$  Mutationen/Megabase) wird die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab plus zwei Zyklen platinbasierter Chemotherapie empfohlen. In den 2021 aktualisierten Leitlinien des US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren als präferierte Option für die Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen und ohne therapierelevante genetische Aberrationen angegeben. Neben Pembrolizumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie und Atezolizumab als Monotherapie wird hier auch bereits Cemiplimab als Monotherapie hervorgehoben (NCCN 2021). In weiteren, nicht-deutschen Leitlinien und Therapieempfehlungen, wie die der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), wird ebenfalls Pembrolizumab als eine wesentliche Therapieoption für das metastasierte NSCLC aufgeführt (ASCO 2020; NICE 2018).

Trotz der Einführung neuer Behandlungsansätze handelt es sich beim Lungenkarzinom weiterhin um die häufigste Krebstodesursache weltweit (Barta 2019). Im Vergleich zu anderen Malignomen wie z. B. dem malignen Melanom der Haut oder Prostatakarzinom ist die 5-/10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom deutlich geringer (RKI 2019). Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen, insbesondere für die systemische Erstlinienbehandlung im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium. In Deutschland ist gegenwärtig für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC neben Cemiplimab kein anderes Immunonkologikum zugelassen. Beim metastasierten NSCLC sind für die Erstlinie weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (BMS 2021a, 2021b; MSD 2021; Roche 2021). Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab liegt jedoch bei keinem der genannten Wirkstoffe vor. Dies liegt vor allem an der jeweiligen Berücksichtigung der immunhistochemischen, histologischen und genetischen Ausprägungen der Tumore.

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS  $\geq 50\%$ ) **unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie** zur Verfügung. Neben Patienten mit metastasiertem NSCLC (**Stadium IV**) umfasst das AWG von Cemiplimab auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (**Stadien IIIB und IIIC**), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Das heißt, das therapeutische Spektrum für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des NSCLC wird durch Cemiplimab maßgeblich und bedeutend erweitert.

Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab für die betroffenen Patienten begründet sich im signifikanten klinischen Ansprechen. Mit einem zudem günstigen Sicherheitsprofil kann Cemiplimab den nach wie vor bestehenden hohen therapeutischen Bedarf decken.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Das AWG von Cemiplimab lautet wie folgt:

„Cemiplimab ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC.“ (Sanofi 2021b)

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50\%$  der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten vorliegen, beziehen sich die allgemeinen Darstellungen zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf das Lungenkarzinom insgesamt. Dabei gilt zu beachten, dass in den nachfolgend präsentierten Daten auch Patienten mit SCLC sowie mit dem ICD-10 C33 (Bösartige Neubildungen der Trachea) eingeschlossen sind.

2016 verzeichnete das RKI für das Lungenkarzinom allgemein bei Frauen und Männern 21.500 bzw. 35.960 Neuerkrankungen. An Lungenkarzinomen verstarben in diesem Zeitraum 16.481 Frauen und 29.324 Männer. Für das Jahr 2020 prognostizierte das RKI für Lungenkarzinome im Allgemeinen eine Inzidenz von 25.920 Frauen und 36.460 Männern, zudem wurden etwa 16.400 an Lungenkrebs verstorbene Frauen und 28.700 an Lungenkrebs verstorbene Männer erwartet (RKI 2019). Das RKI vermerkt, dass sich die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei beiden Geschlechtern gegenläufig entwickeln, und seit Ende der 1990er Jahre die Raten bei den Frauen kontinuierlich angestiegen, während sie bei den Männern im gleichen Zeitraum gefallen sind (RKI 2019). Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Lungenkarzinom für Deutschland.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für Deutschland

Inzidenz	2015		2016		Prognose für 2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	21.470	36.860	21.500	35.960	25.920	36.460
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	51,7	91,8	51,5	88,6	62,4	90,1
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	31,9	59,9	31,4	57,5	36,7	55,1
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	69	70	69	70	k. A.	k. A.
<b>Mortalität</b>						
Sterbefälle	15.881	29.378	16.481	29.324	16.382	28.692
Rohe Sterberate <sup>a</sup>	38,3	73,1	39,5	72,2	39,1	70,4
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	22,1	46,5	22,6	45,7	22,1	43,9
Mittleres Sterbealter <sup>c</sup>	71	72	71	72	71	72
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>			<b>5 Jahre</b>		<b>10 Jahre</b>	
Prävalenz			38.200	58.300	52.700	80.500
Absolute Überlebensrate (2015–2016) <sup>d</sup>			19 (15–24)	13 (9–17)	13 (10–17)	8 (5–11)
Relative Überlebensrate (2015–2016) <sup>d</sup>			21 (17–26)	15 (10–19)	16 (12–21)	11 (7–16)
a: je 100.000 Personen b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) k.A.: keine Angaben Quelle: modifiziert nach (RKI 2019)						

Die rohe Erkrankungsrate wird vom RKI für das Jahr 2020 mit 62,4 pro 100.000 für Frauen, und 90,1 pro 100.000 für Männer angegeben. Mit zunehmendem Alter steigt dabei die Erkrankungsrate deutlich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt seit Jahren konstant für Frauen bei 69 Jahren, für Männer bei 70 Jahren (RKI 2019).

Lungenkrebspatienten haben eine vergleichsweise ungünstige Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Frauen bei 21 %, für Männer bei 15 %. Die rohe Sterberate je 100.000 Personen wird für 2020 mit 39,1 für Frauen und 70,4 für Männer angegeben. Vor allem Patienten im Stadium IV weisen ein sehr niedriges relatives 5-Jahres-Überleben von 5 % (Frauen) bzw. 3 % (Männer) auf (RKI 2019).

Die 5-Jahresprävalenz für das Lungenkarzinom beläuft sich zum 31. Dezember 2016 auf insgesamt 96.500 Personen (38.200 Frauen und 58.300 Männer) (RKI 2019).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Hinsichtlich der 5-Jahres-Prävalenz gibt das RKI keine Prognose für fortgeschrittene Lungenkarzinome an. Neben der oben angegebenen 5-Jahres-Prävalenz liegt auch noch eine 10-Jahres-Prävalenz für alle Lungenkarzinome bis 2016 vor.

Es erfolgt eine eigene Berechnung der Prognose für die Inzidenz des Lungenkarzinoms anhand der Inzidenz der Lungenkarzinome auf Basis der RKI-Daten aus dem Jahr 2016 und der RKI-Prognose für 2020 (RKI 2019). Die Steigerung der Inzidenz der Lungenkarzinome vom Jahr 2016 auf die prognostizierte Inzidenz des RKI im Jahr 2020 beträgt bei Männern 1,4 %. Daraus ergibt sich bei den Männern eine mittlere jährliche Steigerungsrate von ca. 0,35 %. Die Steigerung der Inzidenz der Lungenkarzinome vom Jahr 2016 auf die prognostizierte Inzidenz des RKI im Jahr 2020 beträgt bei Frauen 20,6 %. Daraus ergibt sich bei den Frauen eine mittlere jährliche Steigerungsrate von ca. 4,79 %. Für die Herleitung der Zahlen wurde jeweils mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate gerechnet.

Tabelle 3-5: Prognose der Inzidenz von Lungenkarzinomen in Deutschland.

<b>Jahr</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Inzidenz Männer	36.460	36.586	36.713	36.840	36.967	37.095	37.223
Inzidenz Frauen	25.920	27.160	28.460	29.822	31.249	32.744	34.311
Werte wurden mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate hergeleitet.							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.*

*Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Cemiplimab	4.878 (4.198 – 5.585)	4.296 (3.697 – 4.919)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

#### **Anzahl der Patienten mit NSCLC**

Das RKI prognostiziert für das Jahr 2020 für das Lungenkarzinom im Allgemeinen eine Inzidenz von 25.920 Frauen und 36.460 Männern (RKI 2019). Extrapoliert auf das Jahr 2021 ergibt das eine Inzidenz von 27.160 Frauen und 36.586 Männern (siehe Tabelle 3-5).

Bei der Herleitung der Inzidenz ist zu beachten, dass die RKI-Daten nicht nur das Lungenkarzinom (ICD-10 C34), sondern auch tracheale Neoplasien (ICD-10 C33) beinhalten, wobei lediglich 0,1 % aller Lungenkarzinom-Patienten unter C33 kodiert werden (ZfKD 2021). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass in den Zahlen des RKI auch SCLC berücksichtigt werden, die ca. 20 % aller Lungenkarzinome darstellen (RKI 2019). Eine genauere Einschätzung des Anteils der NSCLC geht aus den Daten der Arbeitsgemeinschaft der deutschen Tumorzentren e.V. (ADT) sowie aus Daten des Tumorregisters München (TRM) hervor. Die ADT präsentiert in ihrem Qualitätsband von 2018 über ca. 300.000 Patienten hinweg einen Wert für NSCLC von 78,3 %, der Anteil des TRM liegt mit 81,2 % etwas darüber, wobei hier Daten von ca. 27.000 Patienten in die Auswertung einfließen (ADT 2018; TRM 2021a, 2021b).

#### **Anteil der Patienten in Stadium IIIB, IIIC und IV in Erstlinientherapie**

Cemiplimab ist zugelassen für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/C und IV. Die Mehrheit aller NSCLC-Patienten weist ein fortgeschrittenes Stadium auf. Nach Angaben der ADT lag der Anteil der Patienten in Stadium IV über die Jahre 2000 bis 2016 bei 54,3 % und der Anteil der Patienten in Stadium III bei 23,0 % (ADT 2018). Das TRM weist für die Jahre 1998 bis 2019 einen Anteil von 58,9 % für Patienten im Stadium IV aus und für Patienten im Stadium III 12,1 % (TRM 2021b). Der Anteil an Patienten in den Stadien IIIB/C ist derzeit nur über eine Näherung möglich, da nach der Umstellung von Auflage 7 zu Auflage 8 der TNM-Stadieneinteilung und der damit verbundenen Neueinführung des Stadium IIIC keine aktuell gültigen Zahlen für die einzelnen Substadien vorliegen.

Aus der Publikation von Goldstraw et al. können die Anteile der neuen Stadien IIIB/C am neuen Stadium III entnommen werden: dieser beträgt 36,6 % (Goldstraw 2016). Übertragen auf die Daten der ADT und des TRM resultieren daraus Anteile für die neuen Stadien IIIB/C an allen NSCLC von 8,4 % (= 36,6 % von 23,0 % Stadium III) (ADT), sowie 4,4 % (= 36,6 % von 12,1 % Stadium III) (TRM). Für die Kombination der Stadien IIIB/C und IV ergeben sich demnach folgende Anteile an NSCLC gesamt:

ADT, gesamt: 8,4 % (Stadien IIIB/C) + 54,3 % (Stadium IV) = 62,8 %

TRM, gesamt: 4,4 % (Stadien IIIB/C) + 58,9 % (Stadium IV) = 63,3 %

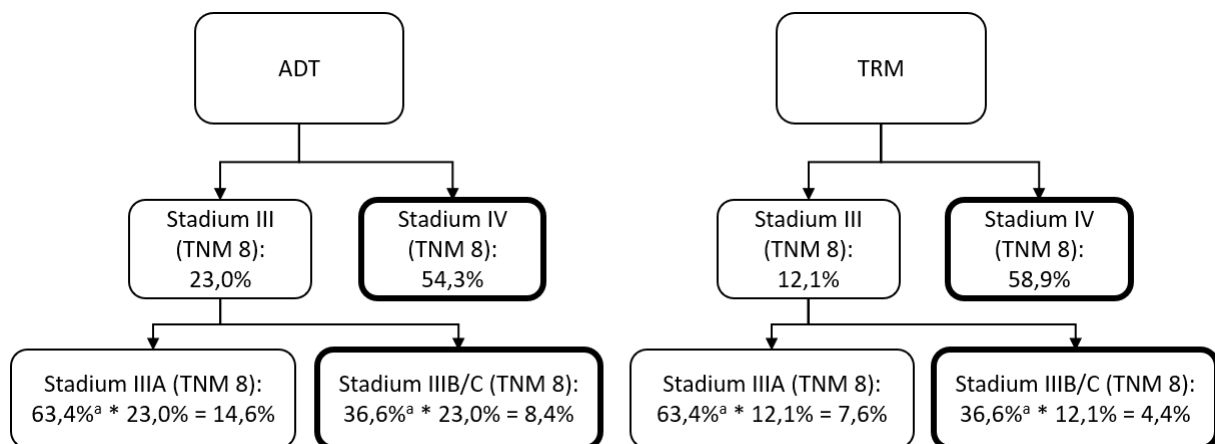


Abbildung 3-2: Herleitung des Anteils der Stadien IIIB/C und Stadium IV

a: Abgeleitet aus (Goldstraw 2016)

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.; TNM 8: TNM-Stadieneinteilung 8. Auflage;

TRM: Tumorregister München

Quellen: (ADT 2018; TRM 2021a)

Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass für die Behandlung mit Cemiplimab in Stadium III B/C nur Patienten infrage kommen, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Auch empfehlen die Leitlinien als erste Wahl für das Stadium IIIB/C eine Radiochemotherapie. Deshalb ist bei dieser Herleitung aufgrund des Einschlusses aller Patienten im Stadium IIIB/C von einer Überschätzung der Fallzahlen auszugehen. Experten sprechen von lediglich ca. 40 % der Patienten in Stadium IIIB/C, die nicht für eine Radiochemotherapie geeignet sind, jedoch sind hierzu keine Zahlen publiziert.

### Anteil von Patienten mit EGFR-Mutationen, ALK- und ROS1-Translokationen

Cemiplimab ist indiziert bei Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen.

- Zur Bestimmung des Anteils von EGFR-Mutationen wurde eine aktuelle Quelle aus Deutschland identifiziert: Griesinger et al. werteten die Daten von 3.717 Patienten aus dem Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Register aus. Von diesen wurden 2.323 Patienten

vor Behandlungsbeginn auf eine aktivierende EGFR-Mutation getestet, 14,2 % davon positiv (Griesinger 2021).

- Für die Häufigkeit von ALK-Translokation wurde die gleiche Publikation herangezogen, die einen Anteil von 5,1 % an ALK-positiven NSCLC in den Stadien IIIB/C bzw. IV unter den 2.344 darauf getesteten Patienten berichtet (Griesinger 2021).
- Zur Bestimmung des Anteils an ROS1-positiven NSCLC wurden ebenfalls die Daten des CRISP-Registers verwendet: Dort wird der Anteil mit 3,0 % bei 2.066 getesteten Patienten angegeben (Griesinger 2021).

### **Anteil der Patienten mit systemischer Erstlinientherapie**

Eine systemische Erstlinientherapie kommt nicht für alle NSCLC-Patienten infrage. In der Epidemiological Study to Describe NSCLC Clinical Management Pattern in Europe-Lung (EPICLIN-LUNG) Studie erhielten von den 212 deutschen Patienten im Stadium IV 76,9 % eine Erstlinientherapie (Carrato 2014). Der entsprechende Anteil der Patienten in den Stadien IIIB/C kann nicht näher beziffert werden, weshalb oben genannter Wert für die Herleitung der Zielpopulation auch für diese Stadien herangezogen wird.

### **Anteil der Patienten mit NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %)**

Der Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB/C und IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS  $\geq$  50 %) kann mithilfe der Veröffentlichung von Dietel et al. auf 22,4 % beziffert werden (Dietel 2019). Darüber hinaus berichten Griesinger et al. für die Patienten, die im CRISP-Register erfasst wurden, einen Anteil von 28,5 % unter den 2.351 diesbezüglich getesteten Patienten (Griesinger 2021).

### **Anteil der GKV-Patienten**

Der Anteil der GKV Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) an der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt für September 2020 (aktuellster gemeinsamer Zeitpunkt beider Datenquellen) 88,1 % (BMG 2021; Destatis 2021).

### **Zusammenfassung Zielpopulation**

Die Herleitung der Patienten in der Zielpopulation ist in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: Herleitung der Patienten in der Zielpopulation

Berechnungs-schritt	Beschreibung	Wert/Anteil	Unterer Wert	Mittlerer Wert	Oberer Wert
#0	Inzidenz Lungenkarzinome in Deutschland 2021	63.746			
#1	Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC	78,3 – 81,2 %	49.911	50.840	51.769
#2	Patienten in Stadium IIIB/C + IV	62,8 – 63,3 %	31.334	32.059	32.789
#3a	Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen	14,2 %	4.438	4.540	4.644
#3b	Anteil von ALK-Translokationen	5,1 %	1.591	1.628	1.665
#3c	Anteil von ROS1-Translokationen	3,0 %	925	947	968
#4	Für die weitere Herleitung der Zielpopulation wird von Teilschritt 2 die Summe der Treibermutationen aus den Schritten 3a, 3b und 3c abgezogen		24.380	24.945	25.513
#5	Anteil der Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	76,9 %	18.757	19.191	19.628
#6	Anteil der Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB/C und IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %)	22,4 – 28,5 %	4.198	4.878	5.585
#7	Anteil der GKV-Patienten	88,1 %	3.697	4.296	4.919
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Oncogene 1; TPS: Tumor proportion score  Quelle: (Sanofi 2021a)</p>					



### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Cemiplimab	<p>Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>, NSCLC), das PD-L1 (in <math>\geq 50</math> % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen	3.697 – 4.919
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Oncogene 1</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt und für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cemiplimab besteht, beträgt unter Berücksichtigung der Angaben der Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4, insbesondere der Tabelle 3-7 3.697 bis 4.919.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die

*über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Informationen und Daten sind relevante Publikationen zum NSCLC. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche am 03. Dezember 2020 durchgeführt. Zusätzlich wurde eine umfassende orientierende Literaturrecherche spezifisch für aktuelle epidemiologische Daten und Leitlinien am 03. Dezember 2020 auf PubMed/MEDLINE durchgeführt.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 1.0; 2018
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); 2019
- European Society for Medical Oncology (ESMO): Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2017

- ESMO: eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations, Clinical Practice Guidelines; 2020
- ESMO: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2019 (Update; ursprünglich publiziert 2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer: Technology appraisal guidance [TA531]; 2018
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 4.2021; 2021
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Ontario Health (Cancer Care Ontario) - Joint Guideline Update: Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations; 2020

Weiterhin wurden Informationen und Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de>) sowie des statistischen Bundesamts ([www.destatis.de](http://www.destatis.de)) herangezogen. Die Informationen wurden bis zum 05. Mai 2021 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Ahmadzada T., Kao S., Reid G. et al. 2018. *An Update on Predictive Biomarkers for Treatment Selection in Non-Small Cell Lung Cancer*. Journal of clinical medicine 7 (6), S. 1–12.
2. American Cancer Society 2019. *About Lung Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8703.00.pdf>, abgerufen am: 05.05.2021.
3. American Society of Clinical Oncology (ASCO) und Cancer Care Ontario (Ontario Health) 2020. *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (14), S. 1608–1632.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2018. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Langversion 1.0*. Verfügbar unter:

[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-007OL\\_1\\_S3\\_Lungenkarzinom\\_2018-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-007OL_1_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf), abgerufen am: 04.08.2020.

5. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) 2018. *Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland*. Verfügbar unter: [https://www.adt-netzwerk.de/forschung\\_mit\\_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige\\_auswertungen/7\\_boqk\\_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMTgvcGVuZ2VfUUtRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm](https://www.adt-netzwerk.de/forschung_mit_krebsregisterdaten/qualitaetskonferenzen/allgemein/bisherige_auswertungen/7_boqk_2018/thumb.php?pdf&b=L3BkZi9RdWFsaXTDpHRza29uZmVyZW56LzlwMTgvTHVuZ2VfUUtRnJlaXRhZ18yMzAyMTgucGRm), abgerufen am: 05.05.2021.
6. Barta J. A., Powell C. A. und Wisnivesky J. P. 2019. *Global Epidemiology of Lung Cancer*. *Annals of global health* 85 (1), S. 1–16.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2020*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2020\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2020_bf.pdf), abgerufen am: 05.05.2021.
10. Carrato A., Vergnenègre A., Thomas M. et al. 2014. *Clinical management patterns and treatment outcomes in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) across Europe: EPICLIN-Lung study*. *Current medical research and opinion* 30 (3), S. 447–461.
11. Chalmers Z. R., Connelly C. F., Fabrizio D. et al. 2017. *Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden*. *Genome medicine* 9 (1), S. 34.
12. Chen Z., Fillmore C. M., Hammerman P. S. et al. 2014. *Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases*. *Nature reviews. Cancer* 14 (8), S. 535–546.
13. Cherny N. I., Dafni U., Bogaerts J. et al. 2017. *ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1*. *Annals of Oncology* 28 (10), S. 2340–2366.
14. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) und Network Genomic Medicine (NGM) 2013. *A genomics-based classification of human lung tumors*. *Science translational medicine* 5 (209), S. 209ra153.
15. Collins L. G., Haines C., Perkel R. et al. 2007. *Lung cancer: diagnosis and management*. *American family physician* 75 (1), S. 56–63.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2019. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)*. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsccl/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 05.05.2021.

17. Dietel M., Savelov N., Salanova R. et al. 2019. *Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The global, multicenter EXPRESS study*. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 134 (n.a.), S. 174–179.
18. Douillard J.-Y., Tribodet H., Aubert D. et al. 2010. *Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*. Journal of thoracic oncology 5 (2), S. 220–228.
19. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2017. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology 28 (suppl\_4), S. iv1-iv21.
20. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019. *Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up: Updated version published 18 September 2019 by the ESMO Guidelines Committee; Originally published in 2018 - Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192-iv237*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1/ESMO-CPG-mNSCLC-18SEPT2019.pdf>, abgerufen am: 05.05.2021.
21. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020. *eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations: Clinical Practice Guidelines*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsccl-treatment-recommendations>, abgerufen am: 05.06.2021.
22. Evans M., O'Sullivan B., Smith M. et al. 2018. *Predictive markers for anti-PD-1/PD-L1 therapy in non-small cell lung cancer-where are we?* Translational lung cancer research 7 (6), S. 682–690.
23. Golding B., Luu A., Jones R. et al. 2018. *The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC)*. Molecular cancer 17 (1), S. 52.
24. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J. et al. 2016. *The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer*. Journal of thoracic oncology 11 (1), S. 39–51.
25. Griesinger F., Eberhardt W., Nusch A. et al. 2021. *Biomarker testing in non-small cell lung cancer in routine care: Analysis of the first 3,717 patients in the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315)*. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 152 (n.a.), S. 174–184.
26. Kanwal M., Ding X.-J. und Cao Y. 2017. *Familial risk for lung cancer*. Oncology letters 13 (2), S. 535–542.

27. Kocher F., Hilbe W., Seeber A. et al. 2015. *Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry*. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands) 87 (2), S. 193–200.
28. Li J., Zhu H., Sun L. et al. 2019. *Prognostic value of site-specific metastases in lung cancer: A population based study*. Journal of Cancer 10 (14), S. 3079–3086.
29. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
30. National Cancer Institute (NCI) 2021. *Non-Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/lung/hp/non-small-cell-lung-treatment-pdq>, abgerufen am: 05.05.2021.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2021. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 4.2021*. Verfügbar unter: [www.nccn.org](http://www.nccn.org), abgerufen am: 19.05.2021.
32. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. *Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer: Technology appraisal guidance [TA531]*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta531>, abgerufen am: 05.05.2021.
33. Osmani L., Askin F., Gabrielson E. et al. 2018. *Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy*. Seminars in cancer biology 52 (Pt 1), S. 103–109.
34. Polanski J., Jankowska-Polanska B., Rosinczuk J. et al. 2016. *Quality of life of patients with lung cancer*. OncoTargets and Therapy 9 (n.a.), S. 1023–1028.
35. Proctor R. N. 2001. *Tobacco and the global lung cancer epidemic*. Nature reviews. Cancer 1 (1), S. 82–86.
36. Robert Koch-Institut (RKI) 2016. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am: 05.05.2021.
37. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf), abgerufen am: 05.05.2021.
38. Roche Pharma AG (Roche) 2021. *Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg: Stand April 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
39. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Berechnung der Zielpopulation*. Data on file.
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.

41. Schumacher T. N. und Schreiber R. D. 2015. *Neoantigens in cancer immunotherapy*. Science (New York, N.Y.) 348 (6230), S. 69–74.
42. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html>, abgerufen am: 05.05.2021.
43. Travis W. D., Brambilla E., Nicholson A. G. et al. 2015. *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. Journal of thoracic oncology 10 (9), S. 1243–1260.
44. Tumorregister München (TRM) 2021a. *ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S\\_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf), abgerufen am: 05.05.2021.
45. Tumorregister München (TRM) 2021b. *ICD-10 C34: Nicht-kleinzell. BC: Survival*. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N\\_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf), abgerufen am: 05.05.2021.
46. Walser T., Cui X., Yanagawa J. et al. 2008. *Smoking and lung cancer: the role of inflammation*. Proceedings of the American Thoracic Society 5 (8), S. 811–815.
47. Walters S., Maringe C., Coleman M. P. et al. 2013. *Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007*. Thorax 68 (6), S. 551–564.
48. Yarchoan M., Hopkins A. und Jaffee E. M. 2017. *Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition*. The New England Journal of Medicine 377 (25), S. 2500–2501.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage), abgerufen am: 05.05.2021.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.



Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg intravenös	17	1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 6 Wochen 1x 400 mg intravenös	9	1
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPS: Tumor proportion score</p> <p>Quelle: (MSD 2021; Sanofi 2021b)</p>				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-9 zeigt die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab (LIBTAYO®) sowie der ZVT Pembrolizumab. Die Angaben hierzu wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (MSD 2021; Sanofi 2021b).

### **Cemiplimab (LIBTAYO®)**

Die empfohlene Dosis zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC von Cemiplimab (LIBTAYO®) beträgt laut Fachinformation 350 mg Cemiplimab in einem Abstand von drei Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 7 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Applikation dient. Die Verabreichungsdauer beträgt 30 Minuten. Die Behandlung erfolgt laut Fachinformation kontinuierlich, bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Sanofi 2021b).

### **Pembrolizumab (Monotherapie)**

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab in allen zugelassenen Indikationen beträgt laut Fachinformation 200 mg Pembrolizumab alle drei Wochen oder 400 mg Pembrolizumab alle sechs Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 8 ml oder 16 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Applikation dient. Die Verabreichungsdauer beträgt 30 Minuten. Die Behandlung erfolgt laut Fachinformation kontinuierlich, bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (MSD 2021).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50$ % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50$ %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg intravenös	17
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50$ %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 6 Wochen 1x 400 mg intravenös	9
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPS: Tumor proportion score Quelle: (MSD 2021; Sanofi 2021b)			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	17	1x 350 mg intravenös	1x 350 mg x 17 = 5.950,00 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	17	1x 200 mg intravenös	1x 200 mg x 17 = 3.400,00 mg
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	9	1x 400 mg intravenös	1x 400 mg x 9 = 3.600,00 mg
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand- 1; TPS: Tumor proportion score Quelle: (MSD 2021; Sanofi 2021b)				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Alle Angaben zum Jahresverbrauch pro Patient in Tabelle 3-11 basieren auf den Angaben der Fachinformationen zu Cemiplimab (LIBTAYO®) und Pembrolizumab (MSD 2021; Sanofi 2021b).

### **Cemiplimab (LIBTAYO®)**

Cemiplimab (LIBTAYO®) wird alle drei Wochen intravenös in einer Fixdosis von 350 mg verabreicht. Die Fachinformation zu Cemiplimab (LIBTAYO®) führt keine maximale Behandlungsdauer auf, daher werden 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle drei Wochen) (Sanofi 2021b).

### **Pembrolizumab**

Für Pembrolizumab werden zwei Behandlungsmodi in der Fachinformation aufgeführt:

- Alle drei Wochen intravenös in einer Fixdosis von 200 mg.
- Alle sechs Wochen intravenös in einer Fixdosis von 400 mg.

Die Fachinformation zu Pembrolizumab führt keine maximale Behandlungsdauer auf, daher werden je nach Behandlungsmodus neun bzw. 17 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen (alle drei bzw. sechs Wochen) (MSD 2021).

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Cemiplimab (LIBTAYO®) PZN 14350100	4.548,86 € (350 mg Konzentrat, 1 Stück)	4.290,58 € pro Packung [1,77 € <sup>a</sup> ; 256,51 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) PZN 10749897	3.037,06 € (100 mg Konzentrat, 1 Stück)	2.865,12 € pro Packung [1,77 € <sup>a</sup> ; 170,17 € <sup>b</sup> ]
a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130a SGB V Quelle: (Lauer-Taxe 2021a, 2021b)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von Cemiplimab (LIBTAYO®) und Pembrolizumab in Tabelle 3-12 wurden die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK inkl. 19 % Mehrwertsteuer) aus der Lauer-Taxe herangezogen (Lauer-Taxe 2021a, 2021b).

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a SGB V für patentgeschützte Fertigarzneimittel in Höhe von 7 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer, sofern dieser in der Lauer-Taxe ausgewiesen war

Der Stand der Informationen aus der Lauer-Taxe ist der 01.06.2021.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in

Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	1	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Alle drei Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	1	1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Alle sechs Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$ ) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	9
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	9
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	1	1
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPS: Tumor proportion score Quelle: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021; MSD 2021; Sanofi 2021b)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab (LIBTAYO®) als auch die ZVT Pembrolizumab werden als intravenöse Infusion appliziert. Damit ergeben sich weitere



notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der Behandlung. Diese notwendigen GKV-Leistungen setzen sich zusammen aus den Kosten zur:

- Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die aus der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2021)
- Verabreichung der intravenösen Infusion über eine Dauer von 30 Minuten (EBM-Ziffer 02100) (KBV 2021)

Diese Leistungen fallen einmalig für jeden Behandlungszyklus an.

Des Weiteren ist bei beiden Arzneimitteln vor dem Start der Behandlung der Nachweis eines PD-L1 positiven Tumors notwendig (MSD 2021; Sanofi 2021b). Dieser erfolgt mittels eines immunhistochemischen Nachweisverfahrens (EBM 19321) und wird einmalig vor Beginn der Behandlung durchgeführt (KBV 2021).

Die notwendigen GKV-Leistungen im Rahmen der Anwendung von Cemiplimab (LIBTAYO®) und Pembrolizumab sind identisch. Eine Sichtung der Fachinformationen beider Produkte ergab darüber hinaus keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (MSD 2021; Sanofi 2021b).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
Quelle: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wurden der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2021).

Die Kosten zur Verabreichung einer intravenösen Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten sowie der immunhistochemische und/oder immunzytochemische Nachweis von Rezeptoren wurden dem aktuellen EBM-Katalog entnommen (KBV 2021).

*Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 € (17 x 71,00 €)
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	126,65 € (17 x 7,45 €)
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		<b>Gesamt</b>	<b>1.373,14 €</b>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Alle drei Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 € (17 x 71,00 €)
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	126,65 € (17 x 7,45 €)
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		<b>Gesamt</b>	<b>1.373,14 €</b>
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Alle sechs Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	639,00 € (9 x 71,00 €)
		Infusion intravenös, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	67,05 € (9 x 7,45 €)
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		<b>Gesamt</b>	<b>745,54 €</b>
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPS: Tumor proportion score Quellen: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2021)			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

*Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Monotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit NSCLC mit einer PD-L1 Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen für: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder</li> <li>• Patienten mit metastasiertem NSCLC</li> </ul>	72.939,86 €	166,14 €	1.207,00 €	74.313,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)  alle drei Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	97.414,08 €	166,14 €	1.207,00 €	98.787,22 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)  alle sechs Wochen	Monotherapie zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	103.144,32 €	106,54 €	639,00 €	103.889,86 €
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; ROS1: C-Ros Oncogene 1; PD-L1: Programmed cell death ligand 1; TPS: Tumor proportion score Quelle: (Sanofi 2021a)					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden.

*Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), das PD-L1 (in  $\geq 50$  % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Behandlung ist bestimmt für:

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder
- Patienten mit metastasiertem NSCLC (Sanofi 2021b).

Die in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Recherchen zu epidemiologischen Daten zeigen, dass für Deutschland keine bundesweiten Daten zum fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen bei Patienten vorliegen. Damit stellen die dort genannten Patientenzahlen eine Annäherung der Zielpopulation dar. Die Anzahl der GKV-Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer PD-L1 Expression in  $\geq 50$  % der Tumorzellen ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt und für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) besteht, beträgt 3.697 – 4.919. Diese Einschätzung beruht auf den Angaben der Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4.

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS  $\geq 50$  %) unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie zur Verfügung. Neben Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) umfasst das AWG von Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB und IIIC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. In Deutschland ist gegenwärtig für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen NSCLC neben Cemiplimab kein anderes Immunonkologikum zugelassen. Beim metastasierten NSCLC sind für die Erstlinie weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (BMS 2021a, 2021b; MSD 2021; Roche 2021). Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) liegt bei keinem der Wirkstoffe vor. Das heißt, das therapeutische Spektrum für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des NSCLC wird durch Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) maßgeblich und bedeutend erweitert.

Beeinflusst werden die erwarteten Versorgungsanteile zudem durch eine Vielzahl an Faktoren.

### **Kontraindikationen**

So besteht für Cemiplimab (LIBTAYO<sup>®</sup>) laut aktueller Fachinformation eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Außerdem wurden in den Studien zu

Cemiplimab (LIBTAYO®) Patienten mit aktiven Infektionen oder immunsupprimierte Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen. Es liegen zu dieser Population keine Daten vor, dementsprechend ist Cemiplimab (LIBTAYO®) bei diesen Patienten nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses anzuwenden. Es liegen jedoch keine relativen Anteile zu Patienten vor, die von den oben genannten Einschränkungen betroffen sind.

### ***Therapieabbrüche***

Ein weiterer Punkt sind Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen oder auf Wunsch des Patienten. Bisher liegen noch keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. In der Zulassungsstudie brachen insgesamt 210 Patienten (59,2 %) bei einer medianen Behandlungsdauer von 27,3 Wochen die Therapie mit Cemiplimab ab, 11 % davon aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Regeneron 2020).

### ***Patienten- und Arztpräferenzen***

Bisher gibt es noch keine Untersuchungen zu Patientenpräferenzen in Deutschland im Zusammenhang mit Cemiplimab (LIBTAYO®), jedoch steht mit Cemiplimab (LIBTAYO®) eine weitere Monotherapie im AWG zur Verfügung. Die Vermeidung von Wechselwirkungen, die geringere Nebenwirkungsrate und eine genauere Einschätzung hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung sind Gründe, einer Monotherapie den Vorzug zu geben. Eine Quantifizierung der Auswirkung auf den Versorgungsanteil kann jedoch mangels Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen.

### ***Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich***

Die Anwendung von Cemiplimab (LIBTAYO®) kann mittels intravenöser Infusion ambulant durchgeführt werden. Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich kann mangels geeigneter Daten nicht erfolgen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine tatsächliche Entwicklung der Versorgungsanteile von Cemiplimab (LIBTAYO®) ist nur schwer vorherzusagen. Eine bedeutsame Veränderung der in Abschnitt 3.3.5 aufgeführten Jahrestherapiekosten pro Patient ist jedoch nicht zu erwarten.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei*

*der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch wurden für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT der jeweiligen aktuell gültigen Fachinformation entnommen (MSD 2021; Sanofi 2021b). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Preise der medikamentösen Therapien aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.06.2021 unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen (Lauer-Taxe 2021a, 2021b). Für die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der EBM-Katalog (Stand 2. Quartal 2021) herangezogen (KBV 2021). Alle Angaben zur Versorgungssituation basieren auf den Therapieempfehlungen bzw. Leitlinien des deutschsprachigen und europäischen Raums sowie eigenen Berechnungen durch die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
3. GKV-Spitzenverband 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 15. Februar 2021*. Verfügbar unter: <https://www.gkv->



spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215\_Anlage\_3\_16.Ergaenzungsvereinbarung\_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 06.06.2021.

4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 06.06.2021.
5. Lauer-Taxe 2021a. *KEYTRUDA 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg., 100mg/4ml: Stand 01.06.2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 06.06.2021.
6. Lauer-Taxe 2021b. *LIBTAYO 350 mg Konz.z.Herst.e.Inf.-Lösung Dsfl.: Stand 01.06.2021*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 06.06.2021.
7. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2021. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Mai 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
8. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2020. *Clinical Study Report: A Global, Randomized, Phase 3, Open-Label Study of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody) versus Platinum-Based Chemotherapy in First-Line Treatment of Patients with Advanced or Metastatic PD L1 + Non-Small Cell Lung Cancer - R2810-ONC-1624*. Data on file.
9. Roche Pharma AG (Roche) 2021. *Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg: Stand April 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 11.06.2021.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten*. Data on file.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Cemiplimab wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® mit Stand Juni 2021 übernommen (Sanofi 2021).

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

#### ***PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC***

Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind Patienten basierend auf der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mit einem validierten Test bestimmt wurde (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

#### ***Dosierung***

##### *Empfohlene Dosis*

Die empfohlene Dosis beträgt 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W), verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten.

Die Behandlung kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

##### *Dosisanpassungen*

Es sind keine Dosisreduktionen empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschub einer Dosis oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich. Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung beim Auftreten von Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-17 zu finden.

Ausführliche Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-17 aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung

<b>Nebenwirkung<sup>a</sup></b>	<b>Schweregrad<sup>b</sup></b>	<b>Dosisanpassung</b>	<b>Zusätzliche Behandlung</b>
<b>Immunvermittelte Nebenwirkungen</b>			
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 2 bis 4 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich Kolitis oder Diarrhö verbessern und bei Grad 0 bis 1 verbleiben, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 4 oder erneut auftretender Grad 3	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hepatitis	Grad 2 mit AST oder ALT $> 3$ und $\leq 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,5$ und $\leq 3 \times$ ULN	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
	Grad $\geq 3$ mit AST oder ALT $> 5 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 3 \times$ ULN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Hypothyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Schilddrüsenhormonersatztherapie einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hypothyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hyperthyreose	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenniereninsuffizienz	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	
Diabetes mellitus Typ 1	Grad 3 oder 4 (Hyperglykämie)	LIBTAYO unterbrechen	Behandlung mit Antidiabetika einleiten, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Diabetes mellitus wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Nebenwirkungen der Haut	Grad 2 und länger als 1 Woche anhaltend, Grad 3 oder Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
	Grad 4 oder bestätigtes SJS oder TEN	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Immunvermittelte Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkungen bei Patienten, die zuvor mit Idelalisib behandelt wurden	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
	Grad 3 oder 4 (Endokrinopathien ausgenommen) oder erneut auftretender Grad 2	Dauerhaftes Absetzen	Umgehend Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Nephritis mit renaler Dysfunktion	Grad 2 mit Kreatininerhöhung	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nephritis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	Grad 3 oder 4 mit Kreatininerhöhung	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen  (einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: paraneoplastische Enzephalomyelitis, Meningitis, Myositis, Abstoßung solider Organtransplantate, Graft- versus-Host-Reaktion, Guillain-Barré-Syndrom, Entzündung des Zentralnervensystems, chronisch entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, immunthrombozytopenische Purpura, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis,	Grad 2 oder 3, abhängig von Art der Reaktion	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten, einschließlich Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf $\leq 10$ mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	- Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen)	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend

Nebenwirkung <sup>a</sup>	Schweregrad <sup>b</sup>	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Keratitis, Stomatitis, Thyroiditis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4</li> <li>- Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3</li> <li>- Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen)</li> <li>- Verringerung der Kortikosteroiddosis auf <math>\leq 10</math> mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich</li> </ul>		ausschleichend absetzen
<b>Infusionsbedingte Reaktionen<sup>a</sup></b>			
Infusionsbedingte Reaktion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> <p>a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</p>			

### **Patientenpass**

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen, wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LIBTAYO bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung für ältere Patienten wird nicht empfohlen. Die Exposition gegenüber Cemiplimab ist in allen Altersgruppen ähnlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation). Die Daten zu Patienten ab einem Alter von 75 Jahren unter Cemiplimab-Monotherapie sind begrenzt.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung von LIBTAYO empfohlen. Zur Anwendung von LIBTAYO bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15 bis 29 ml/min) liegen nur begrenzt Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. LIBTAYO wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht. Für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur unzureichend Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

### ***Art der Anwendung***

LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

### ***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.



## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### ***Immunvermittelte Nebenwirkungen***

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. Die meisten immunvermittelten Reaktionen treten bereits während der Behandlung mit Cemiplimab auf; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Bei Patienten, die mit Cemiplimab oder anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelt werden, können immunvermittelte Nebenwirkungen, die mehr als ein Körpersystem betreffen, wie etwa Myositis und Myokarditis oder Myasthenia gravis, gleichzeitig auftreten.

Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen. Die Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen hat durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, mit einer Hormonersatztherapie (falls klinisch indiziert) und mit Kortikosteroiden zu erfolgen. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind die Patienten zu untersuchen, um eine immunvermittelte Nebenwirkung zu bestätigen und andere mögliche Ursachen, einschließlich Infektionen, auszuschließen. Abhängig vom Schweregrad der Nebenwirkung ist die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Pneumonitis***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Pneumonitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis zu überwachen und andere Ursachen als eine immunvermittelte Pneumonitis sind auszuschließen. Patienten mit Verdacht auf Pneumonitis sind mittels bildgebender Verfahren wie klinisch indiziert zu untersuchen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Immunvermittelte Kolitis***

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Diarrhö oder Kolitis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Diarrhö oder Kolitis zu

überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Antidiarrhoika und Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelte Hepatitis

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hepatitis (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind vor Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung auf anormale Leberwerte wie klinisch indiziert zu untersuchen und Auffälligkeiten durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### Immunvermittelte Endokrinopathien

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Endokrinopathien beobachtet, definiert als unter der Behandlung auftretende Endokrinopathie ohne eine eindeutige andere Ätiologie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

#### *Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyreose/Thyroiditis)*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf eine Hyperthyreose folgen. Schilddrüsenerkrankungen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen wie klinisch indiziert während der Behandlung auf Veränderungen der Schilddrüsenfunktion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt mittels Hormonersatztherapie (sofern indiziert) und Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung. Eine Hyperthyreose ist gemäß der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Hypophysitis*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Hypophysitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Nebenniereninsuffizienz*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde Nebenniereninsuffizienz beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind während und nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung, Gabe von Kortikosteroiden und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Diabetes mellitus Typ 1*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde ein immunvermittelter Diabetes mellitus Typ 1, einschließlich diabetischer Ketoazidose, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Hyperglykämie und Anzeichen und Symptome von Diabetes wie klinisch indiziert zu überwachen. Die Behandlung erfolgt mit oralen Antidiabetika oder Insulin sowie Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut*

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut einschließlich schwerer kutaner Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (einige mit tödlichem Ausgang) und andere Hautreaktionen wie z. B. Ausschlag, Erythema multiforme, Pemphigoid, die laut Definition dann vorliegen, wenn die Gabe von systemischen Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt, wurden in Zusammenhang mit der Cemiplimab-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sind auf Anzeichen möglicher schwerer Hautreaktionen zu überwachen und andere Ursachen sind auszuschließen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Symptomen oder Anzeichen von SJS oder TEN sollte der Patient zur Beurteilung und Behandlung an einen Spezialisten überwiesen und die Behandlung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Fälle von SJS, tödlicher TEN und Stomatitis sind nach einer Dosis Cemiplimab bei Patienten aufgetreten, die zuvor Idelalisib erhielten, an einer klinischen Studie zur Untersuchung von Cemiplimab beim Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) teilnahmen und vor Kurzem Sulfonamid-Antibiotika erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Behandlung der Patienten erfolgt wie zuvor beschrieben durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Immunvermittelte Nephritis*

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurde eine immunvermittelte Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Andere immunvermittelte Nebenwirkungen***

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis und Myositis wurden bei Patienten beobachtet, die Cemiplimab erhielten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation zu anderen immunvermittelten Nebenwirkungen).

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sind diese zu untersuchen, um andere Ursachen auszuschließen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen zu überwachen und in Form von Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und der Gabe von Kortikosteroiden, falls klinisch erforderlich, zu behandeln (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nach Markteinführung wurden bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten, die zuvor ein solides Organtransplantat erhalten hatten, über eine Abstoßung des Transplantats berichtet. Die Behandlung mit Cemiplimab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Der Nutzen der Behandlung mit Cemiplimab im Vergleich zum Risiko einer möglichen Organabstoßung ist bei diesen Patienten zu berücksichtigen. Nach der Markteinführung wurden bei mit anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren behandelten Patienten im Zusammenhang mit allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen Fälle einer Graft-versus-Host-Reaktion berichtet.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen zu überwachen und durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei leichten oder mittelschweren infusionsbedingten Reaktionen ist die Cemiplimab-Infusion zu unterbrechen oder die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Bei schweren (Grad 3) oder lebensbedrohlichen (Grad 4) infusionsbedingten Reaktionen muss die Infusion beendet und Cemiplimab dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### ***Patienten, die aus klinischen Studien ausgeschlossen wurden***

Patienten mit aktiven Infektionen, immunsupprimierte Patienten, Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese, Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  oder Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung in der Anamnese waren ausgeschlossen. Für eine vollständige Übersicht der von den klinischen Studien ausgeschlossenen Patienten, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation.

Aufgrund fehlender Daten ist Cemiplimab bei diesen Populationen nur mit Vorsicht nach sorgfältiger Bewertung des Nutzen-Risiken-Verhältnisses für den Patienten anzuwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine pharmakokinetischen (PK) Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Cemiplimab durchgeführt.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Cemiplimab, außer physiologische Dosen systemischer Kortikosteroide ( $\leq 10$  mg/Tag Prednison oder Äquivalent), sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Cemiplimab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der

Therapie mit Cemiplimab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

### ***Schwangerschaft***

Mit Cemiplimab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktion durchgeführt. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Cemiplimab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des PD-1/PD-L1-Signalwegs das Risiko einer immunvermittelten Abstoßung des sich entwickelnden Fötus erhöht und so zum Tod des Fötus führen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Cemiplimab als IgG4-Antikörper von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Die Anwendung von Cemiplimab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Cemiplimab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper (einschließlich IgG4) bekanntermaßen in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind nicht ausgeschlossen werden.

Wenn sich eine Frau für die Behandlung mit Cemiplimab entscheidet, muss sie aufgeklärt werden, dass sie während der Behandlung mit Cemiplimab und mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen darf.

### ***Fertilität***

Es sind keine klinischen Daten zu den möglichen Auswirkungen von Cemiplimab auf die Fertilität verfügbar. In einer 3-monatigen Studie mit wiederholter Gabe, in der an geschlechtsreifen Javaneraffen die Auswirkung auf die Fertilität untersucht wurde, waren keine Auswirkungen auf die Bewertungsparameter der Fertilität oder die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane zu beobachten.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cemiplimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Behandlung mit Cemiplimab wurde über Ermüdung berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

## **Überdosierung**

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

## **Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **Dauer der Haltbarkeit**

### Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

### Nach dem Öffnen

Das Arzneimittel sollte nach dem Öffnen sofort verdünnt und infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation für Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung).

### Nach der Zubereitung der Infusion

Nach der Zubereitung muss die verdünnte Lösung sofort angewendet werden. Wird die verdünnte Lösung nicht sofort angewendet, kann sie vorübergehend gelagert werden, und zwar:

- bei Raumtemperatur von bis zu 25 °C nicht länger als 8 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion oder
- im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

## **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

### Ungeöffnete Durchstechflasche

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

**Art und Inhalt des Behältnisses**

LIBTAYO ist erhältlich in einer durchsichtigen 10-ml-Typ-1-Glas-Durchstechflasche, verschlossen mit einem grauen Chlorbutylstopfen mit FluroTec-Beschichtung und einer Siegelkappe mit Flip-off-Deckel.

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

**Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**Zubereitung und Anwendung

- Vor der Anwendung muss das Arzneimittel visuell auf Schwebstoffe und Verfärbungen untersucht werden. LIBTAYO ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten kann.
- Die Durchstechflasche verwerfen, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder andere fremde Schwebstoffe außer einigen wenigen durchsichtigen bis weißen Partikeln enthält.
- Die Durchstechflasche darf nicht geschüttelt werden.
- Aus der Durchstechflasche 7 ml (350 mg) LIBTAYO entnehmen und in einen Infusionsbeutel überführen, der 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 50 mg/ml (5 %) Glucose-Injektionslösung enthält. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen. Die Lösung nicht schütteln. Die Endkonzentration der verdünnten Lösung sollte zwischen 1 mg/ml und 20 mg/ml liegen.
- LIBTAYO wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

LIBTAYO ist nur für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I Ib des European Public Assessment Reports (EPAR) (Stand Mai 2021) übernommen (EMA 2021b).

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Anhang IV des EPAR zu LIBTAYO® enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (EMA 2021b).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans*



beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR und dem Anhang IId des EPAR für LIBTAYO® der EMA (Stand Mai 2021) entnommen (EMA 2021a, 2021b).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (immunvermittelte Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis sowie andere immunvermittelte Nebenwirkungen)	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 und 3 der Gebrauchsinformation</p> <p><u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u></p> <p><u>Verkaufsabgrenzung:</u> Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.</p>	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass
Infusionsbedingte Reaktionen	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation</p> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.2, 4.3 und 4.4 der Fachinformation Abschnitt 2 und 3 der Gebrauchsinformation</p> <p><u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u></p> <p><u>Verkaufsabgrenzung:</u> Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.</p>	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Fehlende Wirkung aufgrund von Anti-Drug-Antibodies	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.8 der Fachinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> <u>Verkaufsabgrenzung:</u> Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langzeit-Sicherheit	Nicht zutreffend.	Keine
Quelle: (EMA 2021a)		

### Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Im Rahmen des Risikomanagementplans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt. Alle Ärzte sowie Patienten/Pflegepersonen, die LIBTAYO voraussichtlich verordnen und anwenden werden, müssen Zugang zu einem Informationspaket, bestehend aus Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass, haben (EMA 2021b). Folgende Kernaussagen müssen in den Dokumenten enthalten sein:

Informationsbroschüre für Patienten:

- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.
- Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, von einem Versuch der Selbstbehandlung jeglicher Symptome abzusehen, ohne vorher Rat von ihrem Arzt eingeholt zu haben.
- Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, den Patientenpass jederzeit mit sich zu führen und ihn bei allen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorzuzeigen (z. B. in Notfallsituationen).
- Erinnerung, dass alle bekannten und vermuteten Nebenwirkungen auch den nationalen Behörden gemeldet werden können.

Patientenpass:

- Einen Warnhinweis für alle Ärzte, die den Patienten behandeln (auch in Notfallsituationen), dass der Patient mit LIBTAYO behandelt wird.
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, Nephritis und andere immunvermittelte Nebenwirkungen) sowie infusionsbedingten Reaktionen und ein Hinweis bezüglich der Wichtigkeit, unverzüglich ihren behandelnden Arzt zu verständigen, wenn Symptome auftreten.
- Kontaktdaten des Arztes, der LIBTAYO verordnet.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es gibt für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die Fachinformation, der EPAR, sowie die EPAR Produktinformation Anhang I-IV von LIBTAYO<sup>®</sup> verwendet (EMA 2021a, 2021b; Sanofi 2021).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/II/0011*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 06.07.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *Produktinformation Libtayo - EMEA/H/C/004844 - II/0011*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 11.07.2021.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO<sup>®</sup> 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Infusion	LIBTAYO ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Verwendung eines sterilen, pyrogenfreien In-line- oder Add-on-Filters (0,2 µm bis 5 µm Porengröße) mit geringer Proteinbindung infundiert. (Seite 3, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Absatz Art der Anwendung)	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	PD-L1-Testung	<p>PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC</p> <p>Für die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie sind Patienten basierend auf der PD-L1-Tumorexpression auszuwählen, die mit einem validierten Test bestimmt wurde (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Absatz PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC)</p>	ja

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Cemiplimab mit Stand zum Juni 2021 entnommen (Sanofi 2021).

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Die Anwendung von LIBTAYO<sup>®</sup> setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die nicht unmittelbar und ausschließlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängen (Sanofi 2021). Die mit der 30-minütigen Infusion verbundenen ärztlichen Leistungen werden gegenwärtig durch den EBM in Kapitel 2.1 Infusionen, Transfusionen, Reinfusionen, Programmierung von Medikamentenpumpen abgebildet und durch die EBM-Ziffer 02100 (Infusion) abgedeckt (KBV 2021). Der einmal vor Therapie durchzuführende Nachweis der PD-L1-Expression der Tumorzellen ist durch die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und / oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) bereits abgebildet (KBV 2021).

Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von LIBTAYO<sup>®</sup> gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Es wurde die EBM-Version 2021/Q2 verwendet (KBV 2021).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2021. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 2. Quartal 2021*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2021.pdf), abgerufen am: 06.06.2021.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), abgerufen am: 12.07.2021.