

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 E

*In Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für
die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten
mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen)
exprimiert*

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

Stand: 20.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
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.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	97
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	101
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	119
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	120
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	122

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (8. Auflage)	19
Tabelle 3-2: Klassifikation der Tumorstadien nach UICC8.....	20
Tabelle 3-3: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom.....	24
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für Deutschland.....	30
Tabelle 3-5: Prognose der Inzidenz von Lungenkarzinomen in Deutschland.	31
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-7: Herleitung der Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	38
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	47
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	71
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	80
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	81
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	87
Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung.....	102
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	116
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2016-2018.....	23
Abbildung 3-2: Herleitung des Anteils der Stadien IIIB/C und Stadium IV	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BRAF	Protoonkogen BRAF
CRISP	Clinical Research Platform Into Molecular Testing, Treatment and Outcome of (Non-)Small Cell Lung Carcinoma Patients
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPICLIN-LUNG	Epidemiological Study to Describe NSCLC Clinical Management Pattern in Europe-Lung
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDG-PET-CT	¹⁸ F-Fluordeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
i.m.	Intramuskulär
i.v.	Intravenös
IARC	Internationalen Agentur für Krebsforschung (International Agency for Research on Cancer)
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IC	Immunzellen (immune cells)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
Inf.-Lsg.	Infusionslösung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus oncogene homolog
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MET	Mesenchymal epithelial transition factor receptor
MRT	Magnetresonanztomographie
nab	Albumin-gebundene Nanopartikel (nanoparticle albumin bound)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Not otherwise specified
NRG1	Neuregulin 1
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer)
NTRK	Neurotrope Tropomyosin-Rezeptor-Kinase
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PZN	Pharmazentralnummer
RET	Protoonkogen RET
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	C-Ros Onkogen 1
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (small cell lung cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon
TC	Tumorzellen (tumor cells)
TNM	Primärtumor, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen (Tumor, Node, Metastasis)
TPS	Tumor proportion score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ 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 2023)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das AWG von Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie (CTx) ist für Patienten mit Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen:

- Atezolizumab als Monotherapie oder
- Cemiplimab als Monotherapie oder
- Pembrolizumab als Monotherapie oder
- Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab (*nanoparticle albumin bound*)-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Die ZVT für das AWG von Cemiplimab in Kombination mit einer platinbasierten CTx ist für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen:

- Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

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 25. November 2021 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-319 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Das zum Beratungszeitpunkt geplante AWG lautete (Sanofi 2021):

„Cemiplimab ist in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen indiziert. Die Behandlung ist bestimmt für:

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

Die Bestimmung der ZVT erfolgte gemäß Kapitel 5 § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (G-BA 2021a, 2023; Sanofi 2021). Der G-BA definierte folgende ZVT im genannten AWG von Cemiplimab (G-BA 2021b):

Patienten mit PD-L1-Expression ≥ 50 %:

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten mit PD-L1-Expression < 50 %:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder
- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)) oder
- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel oder
- Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder

- Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Der im Beratungsgespräch definierten ZVT liegt die veraltete deutsche S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom des Leitlinienprogramms Onkologie zugrunde (AWMF 2018). Zum 11. November 2022 wurde eine neue Version veröffentlicht (AWMF 2022). Die aktualisierten Therapieempfehlungen haben maßgeblich Einfluss auf das Kriterium 4 der ZVT-Bestimmung. Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH leitet daher unter Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom die ZVT für das vorliegenden Dossier neu ab und weicht dabei vom Beratungsgespräch ab.

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 der 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.

Die aktualisierte ZVT ist in Abschnitt 3.1.1 angeführt. Im Folgenden wird die Herleitung der ZVT unter Berücksichtigung der Änderungen für die Kriterien 1 bis 4 ausgeführt.

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Das AWG wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses entsprechend der Forderungen der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) modifiziert. Die Änderung hat keine Auswirkung auf die bisherige Ableitung der ZVT. Die Patientenpopulation wurde auf Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert, eingeschränkt.

Das zugelassene AWG lautet „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % 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 2023)

Bestimmung der ZVT – Kriterium 1 bis 3:

Für die Kriterien 1 bis 3 gab es seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25. November 2021 keine relevanten Änderungen. Bei den seither neu zugelassenen und vom G-BA bewerteten Wirkstoffen handelt es sich um zielgerichtete Therapien, welche nur eine kleine Teilpopulation im AWG abdecken und damit als ZVT nicht relevant sind (Kriterium 1 und 3). Nicht-medikamentöse Behandlungen sind nach wie vor im vorliegenden AWG von Cemiplimab nicht indiziert (Kriterium 2). Damit bleiben die Kriterien 1 bis 3, wie im Beratungsgespräch vom G-BA ausgeführt, bestehen (G-BA 2021a, 2021b).

Bestimmung der ZVT – Kriterium 4:

Kriterium 4 besagt „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im AWG gehören“. Mit der Publikation der neuen deutschen S3-Leitlinie zum Lungenkarzinom am 11. November 2022 haben sich die Therapieempfehlungen im Vergleich zu der alten S3-Leitlinie wesentlich verändert (AWMF 2018, 2022).

In der neuen Leitlinie haben die Immun-Checkpoint-Inhibitoren als Mono- oder Kombinationstherapien mit platinbasierter CTx die reinen platinbasierten Kombinationschemotherapien für Patienten mit gutem Allgemeinzustand aus dem Therapiealgorithmus gänzlich verdrängt.

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, kann Cemiplimab als Monotherapie angeboten werden oder eine „individuelle Therapiefestlegung“ erfolgen (AWMF 2022).

Bei Patienten mit metastasiertem *Plattenepithelkarzinom* mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0-1/2 soll eine Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab angeboten werden. Bei einem ECOG-PS 0-1 können des Weiteren auch die Kombinationstherapien Pembrolizumab mit platinbasierter CTx oder Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx angeboten werden. Bei einer PD-L1-Expression in < 50 % der Tumorzellen soll Patienten mit ECOG-PS 0-1 eine Chemo-Immuntherapie angeboten werden – im Therapieschema werden Pembrolizumab in Kombination mit einem Taxan und Cisplatin/Carboplatin oder Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx angeführt. Eine platinbasierte Kombinationschemotherapie soll bei Kontraindikation gegen eine Immuntherapie angeboten werden. Die allgemeine Empfehlung bei Patienten mit einem ECOG-PS 2 (ohne wesentliche Komorbiditäten) ist eine platinbasierte Kombination aus z.B. Carboplatin und Paclitaxel. Eine Monochemotherapie kann angeboten werden, wenn die Komorbiditäten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie nicht erlauben. Darüber hinaus kann Patienten zusätzlich zu Best Supportive Care eine Immuntherapie bzw. eine CTx angeboten werden (AWMF 2022).

Bei Patienten mit metastasiertem *Nicht-Plattenepithelkarzinom* im guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) soll eine Immuntherapie angeboten werden. In der Regel erfolgt diese als

Chemo-Immuntherapie. Unabhängig vom PD-L1-Status werden Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel, Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx angeführt. Patienten mit einer PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen und einem ECOG-PS 0-1/2 soll eine Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen (AWMF 2022).

Die Therapieoptionen für Patienten im AWG werden für die jeweilige Histologie mit demselben Empfehlungsgrad und Evidenzlevel in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen.

Ableitung der ZVT unter Berücksichtigung der Kriterien 1 bis 4:

Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen

Für Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen erhielten in den Bewertungsverfahren des G-BA nur die beiden Therapieoptionen Pembrolizumab gegenüber platinbasierter CTx histologieunabhängig einen beträchtlichen Zusatznutzen und Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin gegenüber Pembrolizumab für nicht-plattenepitheliale Tumore einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Obgleich für alle anderen Therapieoptionen ein Zusatznutzen gegenüber Pembrolizumab nicht belegt ist, wurde in den Zulassungsstudien für alle Therapieoptionen ein deutlicher Vorteil gegenüber platinbasierter CTx nachgewiesen. Zudem werden alle bewerteten Therapieoptionen in der deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms mit demselben hohen Empfehlungsgrad angeführt. Daraus lässt sich für Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen im AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx die folgende ZVT ableiten, welche alle in der S3-Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen berücksichtigt (vgl. Abschnitt 3.1.1): Atezolizumab oder Cemiplimab oder Pembrolizumab als Monotherapie oder Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen

Für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen wurden alle Therapieoptionen vom G-BA gegenüber platinbasierter CTx bewertet. Davon erhielten nur drei Therapieoptionen einen Zusatznutzen: Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx für nicht-plattenepitheliale Tumore (Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und (nab-)Paclitaxel für plattenepitheliale Tumore (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) und die

Kombination Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx unabhängig von der Histologie (Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen). Für alle anderen bewerteten Therapieoptionen wurde ein Zusatznutzen gegenüber platinbasierter CTx nicht belegt. Daraus lässt sich für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen im AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx die folgende ZVT ableiten, welche von den in der S3-Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen nur die drei Therapieoptionen mit Zusatznutzen im AWG berücksichtigt (vgl. Abschnitt 3.1.1): Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, platinbasierter CTx und entweder Pemetrexed oder Paclitaxel oder Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinbasierter CTx (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie).

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, die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2021-B-319) sowie die inzwischen veraltete und die aktuelle deutsche S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie zum Lungenkarzinom zugrunde gelegt (AWMF 2018, 2022; G-BA 2021a, 2021b; Sanofi 2021). Das zur Nutzenbewertung stehende AWG ist der Fachinformation von Cemiplimab (LIBTAYO®) entnommen (Sanofi 2023).

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. 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, abgerufen am: 10.01.2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.1 – Dezember 2022*. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm->

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/L_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Vorgang 2021-B-319 Cemiplimab. Stand: November 2021.* Data on file.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-319.* Data on file.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Stand: 4. Februar 2023.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3055/VerfO_2022-10-20_iK_2023-02-04.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Anforderungsformular für eine Beratung: Cemiplimab, Vorgang 2021-B-319.* Data on file.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.

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 (LIBTAYO®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % 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 2023b)

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 2022). 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. Nach der seit Januar 2022 gültigen International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-11 sind Karzinome der Bronchien und Lunge unter ICD-11 2C25 und Tumore der Trachea unter ICD-11 2C24 kodiert. Bei den derzeit verfügbaren epidemiologischen Angaben werden üblicherweise die bösartigen Neubildungen der Bronchien und der Lunge sowie die der Trachea zusammengefasst und liegen bisher noch nach der alten ICD-10 (ICD-10 C33 und ICD-10 CD34) vor. Dabei entfällt jedoch auf die Tumore der Trachea weniger als 1 % (ZfKD 2022a). Im Jahr 2019 erkrankten 23.546 Frauen und 35.675 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge, 16.999 Frauen und 27.882 Männer verstarben an dieser Erkrankung (RKI 2021; ZfKD 2022c). Für das Jahr 2022 wird die Anzahl der Neuerkrankungen auf 25.000 bei Frauen und 34.700 bei Männern prognostiziert (RKI 2021). Beim Lungenkarzinom handelt es sich mit 15,8 % bei Frauen um die zweithäufigste und mit 22,8 % bei Männern um die mit Abstand häufigste Krebstodesursache in Deutschland (RKI 2021).

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 etwa 10 - 20 % weitaus seltener als das NSCLC (American Cancer Society 2019; AWMF 2022; DGHO 2022). Der Anteil weiterer Formen wie Karzinoide liegt unter 5 % (American Cancer Society 2019). Innerhalb der Gruppe des NSCLC gibt es 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 (Travis 2015). Von den 80 - 85 % NSCLC sind Adenokarzinome mit ca. 40 - 45 % der häufigste histologische Subtyp, gefolgt von Plattenepithelkarzinomen mit ca. 20 - 25 %, großzelligen Karzinomen mit ca. 5 - 10 % und sonstigen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen wie Tumoren, die nicht eindeutig einem anderen Tumortyp zugeordnet werden können (*not otherwise specified*, NOS), und Mischentitäten (jeweils < 5 %) (AWMF 2022; Collins 2007; NCI 2023; RKI 2021; ZfKD 2022c).

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 (Chen 2014; DGHO 2022). Von besonderem Interesse sind dabei molekulare Veränderungen, die eine Prognose zum zu erwartenden individuellen Verlauf der Erkrankung ermöglichen oder die selbst als therapeutische Zielstrukturen dienen können. Daher sollen laut aktueller deutscher S3-Leitlinie als Mindestanforderung vor Beginn der Erstlinientherapie molekularpathologische Untersuchungen hinsichtlich der folgenden genetischen Aberrationen durchgeführt werden (AWMF 2022):

- EGFR (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Mutationen in den Exonen 18-21
- ALK (Anaplastische Lymphomkinase)-Fusionen
- ROS1 (C-Ros Onkogen 1)-Fusionen
- BRAF (Protoonkogen BRAF) V600 Mutationen
- RET (Protoonkogen RET)-Fusionen
- NTRK 1-3 (Neurotrophe Tropomyosin-Rezeptor-Kinase 1-3)-Fusionen

Darüber hinaus sollten im Stadium IV auch die Biomarker KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen und MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen sowie Her2-Amplifikation und HER2-Exon 20-Mutationen getestet werden (AWMF 2022). Da für weitere genetische Veränderungen aktuell spezifische Therapiekonzepte geprüft werden, ist davon auszugehen, dass sich dieses Spektrum in den nächsten Jahren sukzessive erweitern wird (DGHO 2022).

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 Aberrationsnachweis konnte vor allem bei Patienten in späten Tumorstadien die mediane Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten ohne Mutationsnachweis deutlich verlängert werden (DGHO 2022; 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 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 selbst und/oder auf den tumorinfiltrierenden Immunzellen 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 bzw. der tumorinfiltrierenden Immunzellen bestimmt, die PD-L1 auf der Zellmembran exprimieren (*tumor proportion score*, TPS bzw. *immune cell score*, IC Score) (AWMF 2022). Beim NSCLC wird zwischen Tumoren mit einem TPS von $< 1\%$, $1 - 49\%$ und $\geq 50\%$ unterschieden. Der IC Score von $\geq 10\%$ ist derzeit lediglich für die Therapieentscheidung mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab relevant. Die immunhistochemische Bestimmung von PD-L1 soll bei Patienten in Stadium III im Rahmen der Primärdiagnostik und bei allen therapienaiven Patienten im Stadium IV parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen unabhängig vom histologischen Subtyp erfolgen (AWMF 2022).

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 Tumorgröße des Primärtumors (*Tumor*, T), Metastasierung der regionären Lymphknoten (*Nodus*, N) und Fernmetastasierung (*Metastasen*, 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 Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist seit 1. Januar 2017 gültig (siehe Tabelle 3-2) (Detterbeck 2017). Sie wurde bereits in die aktuell gültigen deutschen Leitlinienempfehlungen integriert (AWMF 2022; DGHO 2022). 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 2022).

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

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
T (Primärtumor)	Tx	<ul style="list-style-type: none"> Primärtumor nicht beurteilbar oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch oder bronchoskopisch nicht sichtbar.
	T0	<ul style="list-style-type: none"> kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	<ul style="list-style-type: none"> Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom in situ.
	T1mi	<ul style="list-style-type: none"> minimal invasives Adenokarzinom Solitäres Adenokarzinom nicht mehr als 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster und nicht mehr als 5 mm invasivem Anteil.
	T1	<ul style="list-style-type: none"> Tumore ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei). Ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert.
	T1a	<ul style="list-style-type: none"> Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung
	T1b	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 1 und ≤ 2 cm in größter Ausdehnung
	T1c	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 2 und ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
	T2	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 3 und ≤ 5 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: <ul style="list-style-type: none"> Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm oder weiter distal der Carina ohne Befall der Carina Tumor infiltriert viszerale Pleura assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen oder die ganze Lunge einnehmend
	T2a	<ul style="list-style-type: none"> Tumor ≤ 4 cm
	T2b	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 4 und ≤ 5 cm
	T3	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 5 aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; oder separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor
	T4	<ul style="list-style-type: none"> Tumor > 7 cm oder Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite

Kategorie	Stadium	Kurzbeschreibung
N (regionäre Lymphknoten)	Nx	<ul style="list-style-type: none"> regionale Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	<ul style="list-style-type: none"> keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	<ul style="list-style-type: none"> Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen und/oder ipsilateralen Hilus- oder intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)
	N2	<ul style="list-style-type: none"> Metastase in ipsilateralen mediastinalen und / oder subkarinalen Lymphknoten
	N3	<ul style="list-style-type: none"> Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclaviculären Lymphknoten
M (Fernmetastasen)	M0	<ul style="list-style-type: none"> keine Fernmetastasen
	M1	<ul style="list-style-type: none"> Fernmetastasen
	M1a	<ul style="list-style-type: none"> vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen oder Tumor mit Pleura- oder Perikardmetastasen oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss
	M1b	<ul style="list-style-type: none"> eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)
	M1c	<ul style="list-style-type: none"> multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehreren Organen
TNM: Primärtumor, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>)		
Quelle: modifiziert nach AWMF 2022		

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-c	N3	M0
	T2a-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, regionäre Lymphknoten, Fernmetastasen (<i>Tumor, Node, Metastasis</i>); UICC: Union for International Cancer Control Quelle: Goldstraw 2016; modifiziert nach: DGHO 2022			

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 2022). 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 behandelbare genetische Aberration auf als bei plattenepithelialer Histologie. Neben einer hohen Tumormutationslast spielt beim NSCLC auch die Interaktion der Tumorzellen mit dem Immunsystem in der Tumormikroumgebung eine bedeutende Rolle. Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien hervorgehoben (ASCO 2022, 2023; AWMF 2022; DGHO 2022; ESMO 2017, 2021, 2023; NCCN 2023; NICE 2023). 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 2022; Proctor 2001). Das individuelle Risiko korreliert mit der Intensität des täglichen Rauchens und der Dauer in Jahren (DGHO 2022). Der karzinogene Effekt des Rauchens ist für Männer und Frauen vergleichbar (AWMF 2022). 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) an Tabakrauch induziertem Lungenkrebs (AWMF 2022). Im Vergleich zu Nichtrauchern haben Raucher ein bis zu ca. 20-fach erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken (AWMF 2022). 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 2022). 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 mittlere Erkrankungsalter für Lungenkrebs liegt bei etwa 70 Jahren (Frauen: 69 Jahre; Männer: 70 Jahre) (RKI 2021). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (RKI 2021). 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 2021). Diese unterschiedlichen Entwicklungen lassen sich vermutlich auf die bereits länger zurückliegenden Veränderungen der Rauchgewohnheiten zurückführen und werden sich wahrscheinlich noch weiter fortsetzen (RKI 2021). Die Mortalitätsrate für Lungenkrebs nimmt mit dem Alter zu und erreicht ihr Maximum bei Männern im Alter von 84 Jahren und bei Frauen im Alter von 79 Jahren (DGHO 2022). Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Männern bei 15 %, bei Frauen etwas höher bei 20 % (RKI 2021).

Krankheitsverlauf und Prognose

Der Verlauf hängt maßgeblich vom Stadium bei Diagnosestellung ab. In den Frühstadien ist eine kurative Lokaltherapie 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 potenziell lebensbedrohlich (AWMF 2022; DGHO 2022). Die Rahmenbedingungen für ein nationales Lungenkarzinom-Früherkennungsprogramm mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT) werden derzeit festgelegt. Vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde ein Nutzen für das Screening gegenüber keinem Screening festgestellt, der bei (ehemaligen) starken Raucherinnen und Raucher den Schaden überwiegt (AWMF 2022). Das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren, was sich in einer niedrigen relativen 5-Jahres-Überlebensrate von rund 22 % bei Frauen und 17 % bei Männern widerspiegelt (RKI 2021). Die 5-Jahres-Überlebenszeit variiert in Abhängigkeit vom Stadium der Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose, dem Differenzierungsgrad sowie dem histologischen Typ des Tumors (AWMF 2022; RKI 2016; TRM 2022b). 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 73 % bei Frauen und 63 % bei Männern beträgt, sinkt es im Stadium IV stark ab auf 7 % bei Frauen und 4 % bei Männern (RKI 2021). Im Stadium IVB lag die mediane Überlebenszeit noch vor wenigen Jahren bei nur 8 bis

12 Monaten (DGHO 2022). Mit den neuen zielgerichteten Therapien ist eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit zu beobachten (DGHO 2022).

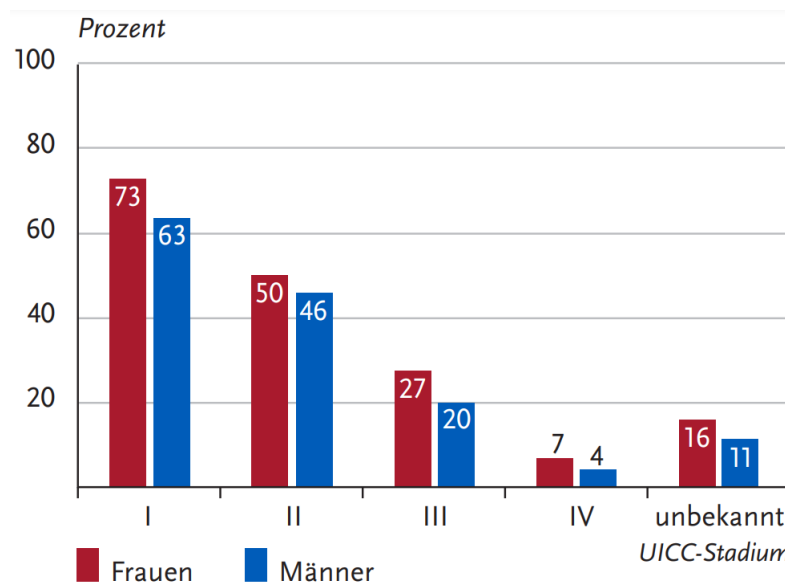


Abbildung 3-1: Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium und Geschlecht, ICD-10 C33-C34, Deutschland 2016-2018

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

Quelle: RKI 2021

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 2022). 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 2022).

Tabelle 3-3: Symptome bei Patienten mit Lungenkarzinom

Ursache	Symptom
Lokal tumorbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Husten • Atemnot (Dyspnoe) • Brustschmerzen (Thoraxschmerzen) • Bluthusten (Hämoptysen) • blutig tingiertes Sputum beim Husten • Obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom) • Schluckstörung (Dysphagie) • Pathologisches Atemnebengeräusch (Stridor) • Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens) • Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis) • Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
Metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen • Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle • Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) • Gelbsucht (Ikterus)
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Schwäche • Fieber • Nachtschweiß • Paraneoplastische Syndrome (treten häufiger bei Patienten mit SCLC auf) <ul style="list-style-type: none"> • Autoimmun (Kollagenosen) • Endokrin • Hämatologisch, einschließlich Gerinnung • Kutan, z. B. Dermatomyositis • Metabolisch, z. B. SIADH (Schwartz-Bartter-Syndrom) mit Hyponatriämie • Neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu-Syndrom • Ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom) • Renal
<p>SCLC: kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>small cell lung cancer</i>); SIADH: Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon</p> <p>Quelle: modifiziert nach DGHO 2022</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 18F-Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (FDG-PET-CT) als Methoden der ersten Wahl gelten (AWMF 2022;

DGHO 2022). Der Allgemeinzustand eines Patienten und seine Leistungsfähigkeit kann anhand des Karnofsky-Index und des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status quantifiziert werden (AWMF 2022). 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 2022). 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-FDG-PET-CT und eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels erhalten (AWMF 2022). 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 2022). Im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ist vor Beginn der Erstlinientherapie eine Testung auf therapierelevante genetische Aberrationen (mindestens EGFR-Mutationen in den Exonen 18-21, BRAF V600-Mutationen, ALK-Fusionen, ROS1-Fusionen, RET-Fusionen, NTRK1-3-Fusionen) sowie verschiedener Biomarker (KRAS-Mutationen, MET-Amplifikationen, MET-Exon 14-Skipping-Mutationen, NRG1-Fusionen, Her2-Amplifikation, HER2-Exon 20-Mutationen) indiziert (AWMF 2022). Parallel dazu soll bei allen Patienten im Stadium III nach definitiver Radiochemotherapie und bei allen Patienten im Stadium IV vor Beginn einer medikamentösen Erstlinientherapie eine immunhistochemische Bestimmung der PD-L1-Expression erfolgen, unabhängig vom histologischen Subtyp (AWMF 2022; DGHO 2022).

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 2022). Interdisziplinäre Tumorkonferenzen sind speziell im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium für die kritische Abwägung der differenzialtherapeutischen Optionen als Basis der ärztlichen Empfehlung bedeutsam (DGHO 2022; ESMO 2023). 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 2022). 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 2022). 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 2022). In der Regel wird bei lokal fortgeschrittenem NSCLC eine multimodale Therapie eingesetzt (AWMF 2022; DGHO 2022; ESMO 2021). Im Stadium IIIA4 und IIIB kann die Inklusion eines operatives Verfahrens bei gutem Ansprechen auf eine Induktionstherapie bei jungen und fitten Patienten erwogen werden

(DGHO 2022). 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 und einer solitären Fernmetastase gemäß Stadium M1b und maximal drei bis fünf Fernmetastasen umfasst, kann ein potenziell kuratives multimodales Behandlungskonzept infrage kommen (AWMF 2022). Im palliativen Therapiesetting können diverse systemische Behandlungen eingesetzt werden, um das Tumorwachstum zu verlangsamen, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern (AWMF 2022; DGHO 2022). Die nicht heilbare Lungenkarzinomkrankung ist die erste Tumorentität, für die der Nutzen einer frühen Einbeziehung der Palliativmedizin in die Behandlung wissenschaftlich belegt ist (AWMF 2022). 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 Tumorbilogie beeinflusst (DGHO 2022).

Die Zielpopulation

Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ 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 2023b)

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 2022; RKI 2021; TRM 2022b). 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, 25 % bei Männern) und bei über 50 % im Stadium IV (52 % bei Frauen und Männern) (8. Auflage TNM) (RKI 2021). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt deutlich mit fortschreitendem Stadium der

Erkrankung (RKI 2021; TRM 2022b). 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 2022). Im gesamten Krankheitsverlauf sollen bei Bedarf lokale Maßnahmen rasch eingeleitet werden, z. B. bei Hirnmetastasen, Pleuraerguss, drohender Querschnittslähmung oder Bronchialobstruktion (AWMF 2022).

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 Programmed cell death protein-1 (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 2022; DGHO 2022; Evans 2018). Die klinische Relevanz von Immunonkologika wird auch in den aktuellen Leitlinien hervorgehoben (ASCO 2022, 2023; AWMF 2022; DGHO 2022; ESMO 2023; NCCN 2023; NICE 2023). Im Folgenden sind die nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für die Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ bzw. $< 50\%$ 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. Das AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx 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 CTx – für eine definitive Radiotherapie als kurative Behandlungsoption grundsätzlich in Betracht kommen, sind durch das AWG nicht abgedeckt. Laut der deutschen S3-Leitlinie kann für Patienten mit NSCLC des Stadiums III mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen ohne Indikation zur Radiochemotherapie Cemiplimab als Monotherapie eingesetzt werden oder eine individuelle Therapiefestlegung erfolgen (AWMF 2022). Bei Patienten mit metastasiertem

Plattenepithelkarzinom (Stadium IV) soll bei einer PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen oder einer PD-L1-Expression $\geq 10\%$ bei tumorinfiltrierenden Immunzellen und einem ECOG 0-1 eine Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit einem Taxan- und Cisplatin/Carboplatin oder die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx angeboten werden. Die angeführten Kombinationstherapien sollen auch bei einer PD-L1-Expression von $< 50\%$ der Tumorzellen angeboten werden (AWMF 2022). Bei Patienten mit metastasiertem *Nicht-Plattenepithelkarzinom* (Stadium IV) und einem ECOG-PS 0-1 soll eine Immuntherapie, in der Regel als Chemo-Immuntherapie, angeboten werden. Unabhängig vom PD-L1-Status werden Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin, Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel, Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel oder Nivolumab und Ipilimumab mit platinbasierter CTx angeführt. Patienten mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen soll eine Monotherapie mit Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab angeboten werden, sofern nicht patienten- oder tumorbezogene Gründe für eine Kombinationsbehandlung sprechen (AWMF 2022).

Die Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie für die Behandlung fortgeschrittener NSCLC werden des Weiteren von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der European Society for Medical Oncology (ESMO), dem US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Networks (NCCN), der American Society of Clinical Oncology (ASCO) und dem National Institute for Health and Care Excellence (NICE) unterstützt (ASCO 2022, 2023; DGHO 2022; ESMO 2023; NCCN 2023; NICE 2023).

Trotz der Einführung neuer Behandlungsansätze handelt es sich beim Lungenkarzinom weiterhin um die häufigste Krebstodesursache weltweit (Barta 2019; RKI 2021). Im Vergleich zu anderen Malignomen wie z. B. dem malignen Melanom der Haut oder Prostatakarzinom ist die relative 5-/10-Jahres-Überlebensrate beim Lungenkarzinom deutlich geringer (RKI 2021). 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 (Stadium IIIB/C) neben Cemiplimab als Monotherapie und Kombinationstherapie kein anderes Immunonkologikum zugelassen. Beim metastasierten NSCLC (Stadium IV) sind für die Erstlinie weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (BMS 2022a, 2022b; MSD 2022; Roche 2023). Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx 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 der Kombinationstherapie aus Cemiplimab und platinbasierter CTx steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zur Verfügung. Wie die Cemiplimab-Monotherapie, umfasst das AWG der Cemiplimab-Kombinationstherapie neben Patienten mit metastasiertem NSCLC

(**Stadium IV**) auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (**Stadien IIIB und IIIC**), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Das therapeutische Spektrum wird somit durch die Cemiplimab-Kombinationstherapie für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium mit nachweislich PD-L1-positiven Tumoren (PD-L1 in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) und **unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie** maßgeblich und bedeutend erweitert. Durch die Zulassung sind die CTx für die Kombination mit Cemiplimab nicht eingeschränkt. Dies ermöglicht in der klinischen Praxis eine geeignete, patientenindividuelle Kombinationstherapie aus Cemiplimab und platinbasierter CTx.

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 (LIBTAYO®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ 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 2023b)

Da für Deutschland keine bundesweiten epidemiologischen Daten zum fortgeschrittenen NSCLC mit einer PD-L1-Expression in $\geq 1\%$ 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.

Im Jahr 2019 verzeichnete das RKI für das Lungenkarzinom allgemein bei Frauen und Männern 23.546 bzw. 35.675 Neuerkrankungen. An Lungenkarzinomen verstarben in diesem Zeitraum 16.999 Frauen und 27.882 Männer (RKI 2021; ZfKD 2022c). Für das Jahr 2022 prognostizierte

das RKI für Lungenkarzinome im Allgemeinen eine Inzidenz von 25.000 Frauen und 34.700 Männern (RKI 2021). 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 2021). 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	2017		2018		2019		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	21.870	36.740	21.930	35.290	23.546	35.675	25.000	34.700
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	52,2	90,1	52,2	86,3	55,9	87,0	59,0	84,1
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	31,7	58,2	31,5	55,3	33,0	54,7	34,4	52,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	69	70	69	70	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Mortalität	2017		2018		2019		2022	
Sterbefälle	16.382	28.692	16.514	28.365	16.999	27.882	k. A.	k. A.
Rohe Sterberate ^a	39,1	70,4	39,3	69,3	40,4	68,0	k. A.	k. A.
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,1	43,9	22,0	42,8	22,2	41,1	k. A.	k. A.
Mittleres Sterbealter ^c	71	72	71	72	72	72	k. A.	k. A.
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Prävalenz (2019)	39.453	54.029	54.322	75.868	69.298	101.428		
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^d	20 (19-25)	15 (13-18)	13 (12-16)	9 (7-12)	k. A.	k. A.		
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^d	22 (21-27)	17 (16-21)	16 (14-20)	12 (10-18)	k. A.	k. A.		
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 2021; ZfKD 2022b, 2022c								

Die standardisierte Neuerkrankungsrate wird vom RKI für das Jahr 2022 mit 34,4 pro 100.000 für Frauen, und 52,1 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 2021).

Lungenkrebspatienten haben eine vergleichsweise ungünstige Prognose. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt zum 31. Dezember 2018 für Frauen bei 22 %, für Männer bei 17 %. Vor allem Patienten im Stadium IV weisen ein sehr niedriges relatives 5-Jahres-Überleben von 7 % (Frauen) bzw. 4 % (Männer) auf (7. Auflage TNM) (RKI 2021).

Die 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom beläuft sich 2019 auf insgesamt 93.482 Personen (39.453 Frauen und 54.029 Männer) (ZfKD 2022b).

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 getrennten Prognosen für fortgeschrittene und metastasierte Lungenkarzinome an, sondern nur gesammelt für alle Lungenkarzinome. Neben der oben angegebenen 5-Jahres-Prävalenz liegt auch eine 10-Jahres-Prävalenz bis 2019 vor (RKI 2021).

Es erfolgte eine eigene Berechnung der Prognose für die Inzidenz des Lungenkarzinoms anhand der Inzidenz der Lungenkarzinome auf Basis der RKI-Daten aus dem Jahr 2019 und der RKI-Prognose für 2022 (RKI 2021; ZfKD 2022c). Die Steigerung der Inzidenz der Lungenkarzinome vom Jahr 2019 auf die prognostizierte Inzidenz des RKI im Jahr 2022 beträgt bei Männern -2,7 %. Daraus ergibt sich bei den Männern eine mittlere jährliche Steigerungsrate von ca. -0,92 %. Die Steigerung der Inzidenz der Lungenkarzinome vom Jahr 2019 auf die prognostizierte Inzidenz des RKI im Jahr 2022 beträgt bei Frauen 6,2 %. Daraus ergibt sich bei den Frauen eine mittlere jährliche Steigerungsrate von ca. 2,02 %. Für die Herleitung der Zahlen wurde jeweils mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate gerechnet.

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

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz Männer	34.381	34.065	33.752	33.441	33.134	32.829
Inzidenz Frauen	25.504	26.019	26.544	27.079	27.626	28.183
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).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cemiplimab	8.842 (7.629 - 10.072)	7.785 (6.717 - 8.869)
Patienten mit PD-L1 \geq 50 %	4.398 (3.794 - 5.009)	3.872 (3.341 - 4.411)
Patienten mit PD-L1 1 - 49 %	4.444 (3.835 - 5.063)	3.913 (3.376 - 4.458)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed cell death ligand 1		

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 2022 für das Lungenkarzinom im Allgemeinen eine Inzidenz von 25.000 Frauen und 34.700 Männern (RKI 2021). Die extrapolierte Inzidenz für das Jahr 2023 liegt bei 25.004 Frauen und 34.381 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 Lungenkarzinome unter C33 kodiert werden (ZfKD 2022a). Ferner sollte berücksichtigt werden, dass in den Zahlen des RKI auch SCLC inkludiert werden, die ca.

15 % aller Lungenkarzinome darstellen (RKI 2021). Eine genauere Einschätzung des Anteils der NSCLC geht aus den Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) sowie aus Daten des Tumorregisters München (TRM) hervor. Die ADT präsentiert in ihrem Qualitätsband von 2020 über ca. 218.900 Patienten hinweg einen Wert für NSCLC von 82,6 %, der Anteil des TRM liegt mit 81,4 % etwas darunter, wobei hier lediglich Daten von ca. 28.000 Patienten in die Auswertung einfließen (ADT 2020; TRM 2022a, 2022b).

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

Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx ist zugelassen für Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/C, die nicht für eine definitive Radiochemotherapie infrage kommen, und Stadium 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 2018 bei 42,7 % und der Anteil der Patienten in Stadium III bei 16,8 % (ADT 2020). Das TRM weist für die Jahre 1998 bis 2020 einen Anteil von 59,1 % für Patienten im Stadium IV aus und für Patienten im Stadium III 12,3 % (TRM 2022b). 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 TMR resultieren daraus Anteile für die neuen Stadien IIIB/C an allen NSCLC von 6,2 % (= 36,6 % von 16,8 % Stadium III) (ADT), sowie 4,5 % (= 36,6 % von 12,3 % Stadium III) (TRM). Für die Kombination der Stadien IIIB/C und IV ergeben sich demnach folgende Anteile an NSCLC gesamt:

ADT, gesamt: 6,2 % (Stadien IIIB/C) + 42,7 % (Stadium IV) = 48,9 %

TRM, gesamt: 4,5 % (Stadien IIIB/C) + 59,1 % (Stadium IV) = 63,6 %

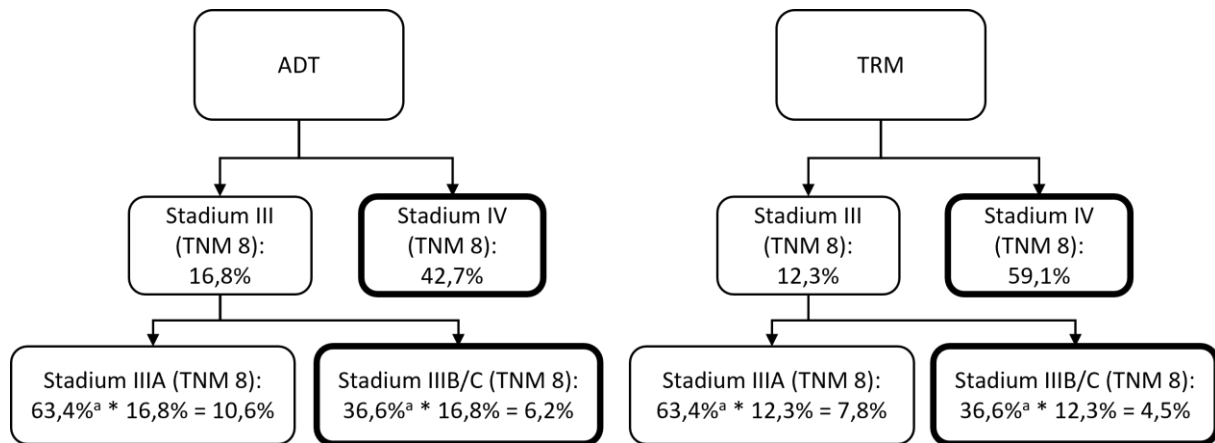


Abbildung 3-2: Herleitung des Anteils der Stadien IIIB/C und Stadium IV

a: Abgeleitet aus (Goldstraw 2016)

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

TRM: Tumorregister München

Quellen: ADT 2020; TRM 2022b

Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass für die Behandlung mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx in Stadium IIIB/C nur Patienten infrage kommen, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Deshalb ist bei dieser Herleitung aufgrund des Einschlusses aller Patienten im Stadium IIIB/C von einer Überschätzung der Fallzahlen auszugehen. Angaben von Experten zum Anteil der Patienten in Stadium IIIB/C schwanken zwischen 11 % und 40 %. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten werden die Zahlen in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt.

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

Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx ist indiziert bei Patienten ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen. Zur Bestimmung der Anteile der EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen 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 (Griesinger 2021).

- Von den 3.717 Patienten wurden 2.323 Patienten vor Behandlungsbeginn auf eine aktivierende EGFR-Mutation getestet, 14,2 % davon positiv.
- Der Anteil an ALK-positiven NSCLC in den Stadien IIIB/C bzw. IV liegt unter den 2.344 darauf getesteten Patienten bei 5,1 %.
- Der Anteil an ROS1-positiven NSCLC liegt unter den 2.066 darauf getesteten Patienten bei 3,0 %.

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.

Anteile der Patienten mit NSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % und PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen

Für die Anteile der Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB/C und IV mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % bzw. in 1 - 49 % der Tumorzellen werden näherungsweise Angaben auf Basis von Dietel et al. herangezogen. Dietel et al. berichten für Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB/C und IV für Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % bzw. 1 - 49 % der Tumorzellen Anteile von 26,6 % bzw. 26,9 % (Dietel 2019).

Anteile der Patienten mit nicht-plattenepithelalem und plattenepithelalem NSCLC

Für die Anteile der Patienten mit nicht-plattenepithelalem bzw. plattenepithelalem NSCLC in den Stadien IIIB/C und IV werden ebenfalls näherungsweise Angaben auf Basis von Dietel et al. herangezogen. Dietel et al. berichten für Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen einen Anteil von 78,2 %, für Patienten mit plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen einen Anteil von 21,8 %. Für Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen wird ein Anteil von 75,3 %, für Patienten mit plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen ein Anteil von 24,7 % berichtet (Dietel 2019).

Anteil der GKV-Patienten

Im Jahr 2021 waren knapp 73,3 Millionen von insgesamt ca. 83,2 Millionen der deutschen Bevölkerung in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert. Der Anteil der GKV-Versicherten an der Bevölkerung in Deutschland beträgt im Jahr 2021 daher 88,1 % (BMG 2022; Destatis 2022).

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	Anteil	Unterer Wert	Oberer Wert
#0	Inzidenz Lungenkarzinome in Deutschland 2023		59.885	59.885
#1	Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC	81,4 - 82,6 %	48.734	49.441
#2	Patienten in Stadium IIIB/C + IV	48,9 - 63,6 %	23.831	31.463
#3a	Anteil von aktivierenden EGFR-Mutationen	14,2 %	3.375	4.456
#3b	Anteil von ALK-Translokationen	5,1 %	1.210	1.597
#3c	Anteil von ROS1-Translokationen	3,0 %	704	929
#4	Für die weitere Herleitung der Zielpopulation wird von Teilschritt 2 die Summe der Treibermutationen aus den Schritten 3a, 3b und 3c abgezogen		18.543	24.481
#5	Anteil der Patienten mit systemischer Erstlinientherapie	76,9 %	14.266	18.834
#6a	Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen	26,6 %	3.794	5.009
#6b	Anteil der Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen	26,9 %	3.835	5.063
#7a1	Anteil der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen	78,2 %	2.969	3.920
#7a2	Anteil der Patienten mit plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen	21,8 %	825	1.090
#7b1	Anteil der Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 %	75,3 %	2.887	3.811
#7b2	Anteil der Patienten mit plattenepithelalem NSCLC mit PD-L1-Expression 1 - 49 % der Tumorzellen	24,7 %	948	1.251

Berechnungsschritt	Beschreibung	Anteil	Unterer Wert	Oberer Wert
#8a1	Anteil der GKV-Patienten (nicht-plattenepithelial, PD-L1 \geq 50 %)	88,7 %	2.614	3.451
#8a2	Anteil der GKV-Patienten (plattenepithelial, PD-L1 \geq 50 %)	88,7 %	727	960
#8b1	Anteil der GKV-Patienten (nicht-plattenepithelial, PD-L1 1 - 49 %)	88,7 %	2.542	3.356
#8b2	Anteil der GKV-Patienten (plattenepithelial, PD-L1 1 - 49 %)	88,7 %	834	1.102

Es wurde mit ungerundeten Werten gerechnet. In der Tabelle werden die Werte gerundet dargestellt.
 ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (*epidermal growth factor receptor*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*non-small cell lung cancer*); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1
 Quelle: Sanofi 2023a

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	Gesamtschau: Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	6.717 - 8.869
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-plattenepithelalem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.614 - 3.451
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelalem NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	727 - 960
Cemiplimab	Erwachsene Patienten lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem mit nicht-plattenepithelalem NSCLC, das PD-L1 in 1 - 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	2.542 - 3.356
Cemiplimab	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem plattenepithelalem NSCLC, das PD-L1 in 1 - 49 % der Tumorzellen exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zusatznutzen nicht belegt	834 - 1.102
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1			

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.

In der Gesamtschau besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen für Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx für die Erstlinienbehandlung erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC, die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind, oder mit metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist. Die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, für die ein bedeutsamer therapeutischer Zusatznutzen besteht, beträgt 6.717 - 8.869. Diese setzte sich aus den Teilpopulationen zusammen, welche unter Berücksichtigung der Angaben der Inzidenz im Abschnitt 3.2.3 und der Ausführungen in Abschnitt 3.2.4 berechnet wurden (siehe Tabelle 3-7). Ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen besteht für die Teilpopulation der Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC, das PD-L1 in ≥ 50 % der Tumorzellen exprimiert und 2.614 - 3.451 Patienten umfasst.

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 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine umfassende orientierende Literaturrecherche spezifisch für aktuelle epidemiologische Daten und Leitlinien auf PubMed/MEDLINE. Die Suchergebnisse und Informationen wurden kontinuierlich ergänzt.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert:

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF): Leitlinienprogramm Onkologie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 2.1; 2022
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO): Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); 2022
- 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: eUpdate – Early and Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment Recommendations, Clinical Practice Guidelines; 2021
- ESMO: Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up; 2023
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lung cancer: diagnosis and management, NICE guideline [NG122]; 2023
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 2.2023; 2023
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline; 2022
- American Society of Clinical Oncology (ASCO): Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.3; 2023

Weiterhin wurden Informationen und Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de>) sowie des statistischen Bundesamts (www.destatis.de) herangezogen.

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. Ahmadzadeh 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: 15.03.2023.
3. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022. *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline*. *Journal of Clinical Oncology* 40 (28), S. 3323–3343.
4. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2023. *Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO Living Guideline, Version 2022.3*. *Journal of Clinical Oncology* 2023, S. JCO2202783.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.1 – Dezember 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
6. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) 2020. *8. Bundesweite Onkologische Qualitätskonferenz 2020: -Versorgungssituation beim Lungenkarzinom*. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf, abgerufen am: 07.03.2023.
7. 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.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
10. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2022. *Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2021: Stand: 31. März 2022*. Verfügbar unter:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. Detterbeck F. C., Boffa D. J., Kim A. W. et al. 2017. *The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification*. *Chest* 151 (1), S. 193–203.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2022. *Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC): November 2022*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 15.03.2023.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (12), S. 1637–1642.
22. European Society for Medical Oncology (ESMO) 2023. *Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines->

by-topic/lung-and-chest-tumours/non-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer, abgerufen am: 15.03.2023.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Kanwal M., Ding X.-J. und Cao Y. 2017. *Familial risk for lung cancer*. Oncology letters 13 (2), S. 535–542.
28. 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.
29. 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.
30. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2022. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
31. National Cancer Institute (NCI) 2023. *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: 15.03.2023.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer: Version 2.2023*. Verfügbar unter: www.nccn.org, abgerufen am: 15.03.2023.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2023. *Lung cancer: diagnosis and management: NICE guideline [NG122]*. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng122>, abgerufen am: 15.03.2023.
34. 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.

35. 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.
36. Proctor R. N. 2001. *Tobacco and the global lung cancer epidemic*. *Nature reviews. Cancer* 1 (1), S. 82–86.
37. 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: 15.03.2023.
38. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
39. Roche Pharma AG (Roche) 2023. *Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg: Stand Februar 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Berechnung der Zielpopulation*. Data on file.
41. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.
42. Schumacher T. N. und Schreiber R. D. 2015. *Neoantigens in cancer immunotherapy*. *Science (New York, N.Y.)* 348 (6230), S. 69–74.
43. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht: Stand 20. Juni 2022*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>, abgerufen am: 15.03.2023.
44. 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.
45. Tumorregister München (TRM) 2022a. *ICD-10 C34: Kleinzell. BC: Survival*. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34S_G-ICD-10-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf, abgerufen am: 07.03.2023.
46. Tumorregister München (TRM) 2022b. *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, abgerufen am: 07.03.2023.
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) 2022a. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 07.03.2023.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2022b. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten: (DOI:10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, abgerufen am: 07.03.2023.
51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2022c. *Lungenkrebs (Bronchialkarzinom), ICD-10 C33-C34*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Lungenkrebs/lungenkrebs_node.html, abgerufen am: 07.03.2023.

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)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 350 mg i.v.	17,4	1
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF bzw. 1 x 80 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
oder Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	17,4	1
oder + Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4	1
		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 400 mg i.v.	8,7	1

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

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)
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
oder + nab-Paclitaxel		Zyklen: Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 100 mg/m ² KOF i.v.	4,0	3
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4	1
Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	17,4	1
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1
oder + Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0	1

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

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)
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS \geq 50 % der TC oder \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1	1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4	1
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0	1
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1	1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4	1
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	1
Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	1
Bevacizumab		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 7,5 mg/kg KG oder 1 x 15,0 mg/kg KG i.v.	17,4	1

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)
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1	1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4	1
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0	1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	1
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	1
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	1
oder + nab-Paclitaxel		Zyklen: Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 100 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0	3
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 350 mg i.v.	17,4	1
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx				
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg i.v.	17,4	1
Ipilimumab (YERVOY®)		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG i.v.	8,7	1
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF i.v.	2,0	1
oder Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	2,0	1

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)
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	2,0	1
oder + Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	2,0	1
<p>Für das zu bewertende Arzneimittel Cemiplimab in Kombination mit CTx und die ZVT Nivolumab mit Ipilimumab und CTx sowie Pembrolizumab als Kombinationstherapie für plattenepitheliale Tumore sind im Dossier die Chemotherapiekombinationen angeführt, die in der Studie eingesetzt wurden. Mögliche Kombinationen mit weiteren Drittgenerationszytostatika sind in der beiliegenden Exceltabelle angeführt (Sanofi 2023a).</p> <p>Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CTx: Chemotherapie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); IC: Immunzellen (<i>immune cells</i>); i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TC: Tumorzellen (<i>tumor cells</i>); TPS: Tumor proportion score; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Quellen: BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022</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®) in Kombination mit platinbasierter CTx sowie der ZVT. Die Angaben hierzu wurden den jeweiligen Fachinformationen der Wirkstoffe, für Carboplatin der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie und der deutschen S3-Leitlinie für das Lungenkarzinom, entnommen (AWMF 2022; BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022).

Das Anwendungsgebiet umfasst unbehandelte erwachsene Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % 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 2023b). Im Rahmen der ZVT-Bestimmung wurde die Patientenpopulation in zwei Subpopulationen unterteilt: Teilpopulation a umfasst Patienten im AWG, deren Tumore eine PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen aufweisen; Teilpopulation b umfasst Patienten im AWG, deren Tumore eine PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen aufweisen (siehe Abschnitt 3.1). Die Therapieoptionen Pembrolizumab in

Kombination mit Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie), Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit plattenepithelialer Histologie) oder die Kombinationstherapie aus Nivolumab, Ipilimumab und platinbasierter CTx sind ZVT für beide Patientenpopulationen. Für Teilpopulation a sind zudem die Therapieoptionen Atezolizumab, Cemiplimab oder Pembrolizumab als Monotherapien, Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) oder Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel (nur für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie) ZVT.

Aufgrund der Überlappung der ZVT beider Populationen werden die Therapieoptionen im Folgenden nur einfach angeführt und lediglich in Tabelle 3-16 unterteilt nach Teilpopulation a und Teilpopulation b dargestellt.

Dem Vorgehen des G-BA in vergangenen Verfahren entsprechend, werden im Dossier die CTx der Kombinationstherapien angeführt, welche im Rahmen der Zulassungsstudien der jeweiligen monoklonalen Antikörper zum Einsatz kamen (G-BA 2021a, 2021b). Dies sind im Falle von Cemiplimab die CTx Cisplatin oder Carboplatin mit Pemetrexed oder Paclitaxel, im Falle von Nivolumab und Ipilimumab die CTx Carboplatin mit Paclitaxel bzw. Cisplatin oder Carboplatin mit Pemetrexed und im Falle von Pembrolizumab als Kombinationstherapie für plattenepitheliale Tumore Carboplatin und Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel. Für diese Kombinationstherapien sind die Therapiekosten weiterer Drittgenerationszytostatika, die als Kombinationspartner zum Einsatz kommen können, in der beigelegten Excel-Tabelle angeführt (Sanofi 2023a). Für die anderen Kombinationen von Pembrolizumab und Atezolizumab werden nur die in den Zulassungsstudien eingesetzten und laut Angaben der Fachinformation bzw. in der S3-Leitlinie empfohlenen Kombinationen angeführt.

Bei den Kombinationstherapien der Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden für die Behandlungsdauer der Chemotherapiekomponenten die Angaben aus der deutschen S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms herangezogen (AWMF 2022). Die CTx sollen über 2, 4 oder 4 - 6 Zyklen gegeben werden, was der Zyklenzahl aus den jeweiligen Zulassungsstudien der Immun-Checkpoint-Inhibitoren entspricht. Wirkstoffe, die als Erhaltungstherapie eingesetzt werden können, sind davon ausgenommen und werden für das gesamte Behandlungsjahr veranschlagt.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit ungerundeten Zahlen (z. B. 365 Tage/21 Tage bei einer 3-wöchigen Zyklusdauer). Für die Übersichtlichkeit werden in den Tabellen die Angaben gerundet angeführt (z. B. 17,4 Zyklen pro Jahr bei einer 3-wöchigen Zyklusdauer).

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels: Cemiplimab als Kombinationstherapie mit platinbasierter CTx

Cemiplimab

Gemäß der Fachinformation von LIBTAYO® beträgt die empfohlene Dosis von Cemiplimab (LIBTAYO®) in Kombination mit platinbasierter CTx zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert, 350 mg alle 3 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 7 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung mit LIBTAYO® kann bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität erfolgen. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Sanofi 2023b). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Cisplatin

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen und wird etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 2 Stunden verabreicht (Lilly 2022).

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel 80 mg/m² KOF alle 3 Wochen und wird nach Paclitaxel intravenös über 6 - 8 Stunden verabreicht (Teva 2022).

Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden 4 Behandlungszyklen für Cisplatin pro Jahr berücksichtigt. Dies entspricht den Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie, welche für die Chemotherapie bei Einsatz in Kombination mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren 2, 4 oder 4 - 6 Behandlungszyklen und somit die Anzahl der Chemotherapiezyklen der jeweiligen Zulassungsstudien der Immun-Checkpoint-Inhibitoren empfiehlt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2023b)).

Carboplatin

Für den Off-Label-Einsatz von Carboplatin als Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen NSCLC wird in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie eine Zyklusdauer von 3 - 4 Wochen und eine Dosierung bis 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6,0 mg/ml x min (*Area under the curve*) angegeben (G-BA 2022). Für die Berechnung im Dossier wird analog zum Vorgehen des G-BA eine Zyklusdauer von 3 Wochen und die maximale Dosierung von 500 mg/m² KOF herangezogen (G-BA 2020, 2021a, 2021b). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden 4 Behandlungszyklen für Carboplatin pro Jahr berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von LIBTAYO® (Sanofi 2023b)).

Pemetrexed

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² Körperoberfläche (KOF) alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 Minuten verabreicht (Lilly 2022). Wie in der Zulassungsstudie

R2810-ONC-16113 von LIBTAYO[®] werden 17,4 Behandlungszyklen für Pemetrexed pro Jahr berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von LIBTAYO[®] (Sanofi 2023b)).

Paclitaxel

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Paclitaxel 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 3 Stunden verabreicht (Teva 2022). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO[®] werden 4 Behandlungszyklen für Paclitaxel pro Jahr berücksichtigt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von LIBTAYO[®] (Sanofi 2023b)).

Behandlungsmodi der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Pembrolizumab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen)

Gemäß der Fachinformation von KEYTRUDA[®] beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 8 ml oder 16 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung sollte bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität erfolgen (MSD 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen bzw. 8,7 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bzw. mit Pemetrexed und Platin-CTx

Pembrolizumab

Dem Vorgehen des Herstellers in den Nutzenbewertungsdossiers zu Pembrolizumab sowie dem Vorgehen des G-BA in vorangegangenen Beschlüssen folgend, wird auch in diesem Dossier für Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit platinbasierter CTx zur Behandlung des metastasierten NSCLC nur der Behandlungsmodus mit 200 mg alle 3 Wochen mit 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angeführt (G-BA 2021a, 2021b; MSD 2019a, 2019b).

Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Die Behandlungsmodi von Paclitaxel und Carboplatin entsprechen denen unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Modi: 175 mg/m² KOF Paclitaxel intravenös alle 3 Wochen gefolgt von 500 mg/m² KOF Carboplatin (G-BA 2022; Teva 2022).

Gemäß der Fachinformation von Abraxane[®] beträgt die empfohlene Dosis von nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus und wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht (BMS 2021).

Die Angaben zur Behandlungsdauer werden wie oben ausgeführt aus der deutschen S3-Leitlinie entnommen und entsprechen der Therapiedauer in der Zulassungsstudie der Pembrolizumab

Kombination (AWMF 2022). Die Behandlungsdauer für Carboplatin, Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel beträgt 4 Zyklen.

Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin

Die Behandlungsmodi von Pemetrexed und Cisplatin bzw. Pemetrexed und Carboplatin entsprechen denen unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Modi: 500 mg/m² KOF Pemetrexed intravenös über 10 Minuten alle 3 Wochen gefolgt von entweder 75 mg/m² KOF Cisplatin oder 500 mg/m² KOF Carboplatin (G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022). Die Angaben zur Behandlungsdauer werden wie oben ausgeführt aus der deutschen S3-Leitlinie entnommen und entsprechen der Therapiedauer in der Zulassungsstudie der Pembrolizumab-Kombination (AWMF 2022). Die Behandlungsdauer für Cisplatin und Carboplatin beträgt 4 Zyklen, für Pemetrexed als Erhaltungstherapie werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Atezolizumab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen (IC))

Gemäß der Fachinformation von Tecentriq[®] beträgt die empfohlene Dosis von Atezolizumab als Monotherapie oder als Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen oder 1.680 mg alle 4 Wochen. Die Wirkstoffmenge von 840 mg bzw. 1.200 mg befindet sich in 14 ml bzw. 20 ml Konzentrat, welches zur Herstellung einer Infusionslösung dient, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Behandlung sollte erfolgen, bis eine Krankheitsprogression oder eine nicht kontrollierbare Toxizität auftritt (Roche 2023). Daher werden 26,1 Behandlungszyklen, 17,4 Behandlungszyklen bzw. 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Atezolizumab als Kombinationstherapie mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab bzw. Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Atezolizumab

Der Behandlungsmodus von Atezolizumab als Kombinationstherapie entspricht der Atezolizumab-Monotherapie: 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen bzw. 1.680 mg alle 4 Wochen mit 26,1 Behandlungszyklen, 17,4 Behandlungszyklen bzw. 13,0 Behandlungszyklen pro Jahr (Roche 2023).

Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab

Die Behandlungsmodi von Paclitaxel und Carboplatin entsprechen denen unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Modi: 175 mg/m² KOF Paclitaxel und 500 mg/m² KOF Carboplatin – jeweils intravenös alle 3 Wochen (G-BA 2022; Teva 2022). Gemäß der Fachinformation von Tecentriq[®] erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4 - 6 Behandlungszyklen (Roche 2023).

Gemäß der Fachinformation von Bevacizumab beträgt die empfohlene Dosis von Bevacizumab 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen. Die initiale Dosis sollte über 90 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Wird diese gut vertragen, wird die zweite Infusion über 60 Minuten, und bei guter Verträglichkeit die Weiteren über 30 Minuten

verabreicht. Die Fortführung der Behandlung wird bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen empfohlen (Roche 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr angenommen.

Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Die Behandlungsmodi von Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel und Carboplatin entsprechen denen unter dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. den unter den Kombinationstherapien für Pembrolizumab angeführten Modi: 175 mg/m² KOF Paclitaxel und 500 mg/m² KOF Carboplatin intravenös alle 3 Wochen, 100 mg/m² KOF nab-Paclitaxel intravenös über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-Tage-Zyklus (BMS 2021; G-BA 2022; Teva 2022). Gemäß der Fachinformation von Tecentriq[®] erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel bzw. nab-Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4 - 6 Behandlungszyklen (Roche 2023).

Cemiplimab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen)

Der Behandlungsmodus von Cemiplimab als Monotherapie entspricht dem unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Behandlungsmodus von Cemiplimab als Kombinationstherapie: 350 mg alle 3 Wochen über 30 Minuten intravenös verabreicht, 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr (Sanofi 2023b).

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx

Nivolumab und Ipilimumab

Gemäß der Fachinformation von OPDIVO[®] beträgt die empfohlene Dosis von Nivolumab als Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 360 mg alle 3 Wochen und wird intravenös über 30 Minuten verabreicht (BMS 2022a).

Gemäß der Fachinformation von YERVOY[®] beträgt die empfohlene Dosis von Ipilimumab als Kombinationstherapie zur Behandlung des metastasierten NSCLC 1 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen und wird intravenös über 30 Minuten verabreicht (BMS 2022b).

Die Behandlung mit Nivolumab bzw. Ipilimumab sollte bis zur Progression der Erkrankung, nicht akzeptabler Toxizität oder bis zu 24 Monate bei Patienten ohne Progression der Erkrankung fortgesetzt werden (BMS 2022a, 2022b). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Jahr für Nivolumab und 8,7 Behandlungszyklen pro Jahr für Ipilimumab angenommen.

Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed oder Paclitaxel

Die Behandlungsmodi von Cisplatin, Carboplatin, sowie Pemetrexed bzw. Paclitaxel entsprechen denen unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Modi: 500 mg/m² KOF Carboplatin, 75 mg/m² KOF Cisplatin (in Kombination mit Pemetrexed), 500 mg/m² KOF Pemetrexed bzw. 175 mg/m² KOF Paclitaxel – jeweils intravenös alle 3 Wochen (G-BA 2022; Lilly 2022; Teva 2022). Gemäß den Fachinformationen von OPDIVO[®] und YERVOY[®] erfolgt die Behandlung mit platinbasierter CTx für 2 Behandlungszyklen (BMS 2022a, 2022b).

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
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 350 mg i.v.	17,4
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF bzw. 1 x 80 mg/m ² KOF i.v.	4,0
oder Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	17,4
oder + Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab als Monotherapie			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4
		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 400 mg i.v.	8,7

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0
oder + nab-Paclitaxel		Zyklen: Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 100 mg/m ² KOF i.v.	12,0
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 200 mg i.v.	17,4
Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	17,4
+ Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF i.v.	4,0
oder + Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0
Atezolizumab als Monotherapie			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
Bevacizumab		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 7,5 mg/kg KG oder 1 x 15,0 mg/kg KG i.v.	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen	Zyklen: alle 2 Wochen 1 x 840 mg i.v.	26,1
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 1.200 mg i.v.	17,4
		Zyklen: alle 4 Wochen 1 x 1.680 mg i.v.	13,0
		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
+ Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	4,0 - 6,0
oder + nab-Paclitaxel		Zyklen: Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 100 mg/m ² KOF i.v.	12,0 - 18,0
Cemiplimab als Monotherapie			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 350 mg i.v.	17,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx			
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 360 mg i.v.	17,4
Ipilimumab (YERVOY®)		Zyklen: alle 6 Wochen 1 x 1 mg/kg KG i.v.	8,7
Cisplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 75 mg/m ² KOF i.v.	2,0
oder Carboplatin		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	2,0
+ Pemetrexed		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 500 mg/m ² KOF i.v.	2,0
oder + Paclitaxel		Zyklen: alle 3 Wochen 1 x 175 mg/m ² KOF i.v.	2,0
<p>Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CTx: Chemotherapie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); IC: Immunzellen (<i>immune cells</i>); i.v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TC: Tumorzellen (<i>tumor cells</i>); TPS: Tumor proportion score Quellen: BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022</p>			
<p>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.</p>			

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. 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	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)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	17,4	1 x 350 mg	6.083,33 mg
Cisplatin		4,0	1 x 75 mg/m ² KOF = 142,50 mg bzw. 1 x 80 mg/m ² KOF = 152,00 mg	570,00 mg 608,00 mg
oder Carboplatin		4,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	3.800,00 mg
+ Pemetrexed		17,4	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	16.511,90 mg
oder + Paclitaxel		4,0	1 x 175 mg/m ² KOF = 332,50 mg	1.330,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	17,4	1 x 200,00 mg	3.476,19 mg
		8,7	1 x 400,00 mg	3.476,19 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	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)
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	17,4	1 x 200,00 mg	3.476,19 mg
Carboplatin		4,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	3.800,00 mg
+ Paclitaxel		4,0	1 x 175 mg/m ² KOF = 332,50 mg	1.330,00 mg
oder + nab-Paclitaxel		12,0	1 x 100 mg/m ² KOF = 190,00 mg	2.280,00 mg
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	17,4	1 x 200,00 mg	3.476,19 mg
Pemetrexed		17,4	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	16.511,90 mg
+ Cisplatin		4,0	1 x 75 mg/m ² KOF = 142,50 mg	570,00 mg
oder + Carboplatin		4,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	3.800,00 mg
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	26,1	1 x 840,00 mg	21.900,00 mg
		17,4	1 x 1.200,00 mg	20.857,14 mg
		13,0	1 x 1.680,00 mg	21.900,00 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	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)
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem	26,1	1 x 840,00 mg	21.900,00 mg
		17,4	1 x 1.200,00 mg	20.857,14 mg
		13,0	1 x 1.680,00 mg	21.900,00 mg
Carboplatin	NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	4,0 - 6,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	3.800,00 - 5.700,00 mg
Paclitaxel		4,0 - 6,0	1 x 175 mg/m ² KOF = 332,50 mg	1.330,00 - 1.995,00 mg
Bevacizumab		4,0 - 6,0	1 x 7,5 - 15 mg/kg KG = 570,50 - 1.155,00 mg	10.037,50 - 20.075,00 mg
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen	26,1	1 x 840,00 mg	21.900,00 mg
		17,4	1 x 1.200,00 mg	20.857,14 mg
		13,0	1 x 1.680,00 mg	21.900,00 mg
Carboplatin		4,0 - 6,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	3.800,00 - 5.700,00 mg
+ Paclitaxel		4,0 - 6,0	1 x 175 mg/m ² KOF = 332,50 mg	1.330,00 - 1.995,00 mg
oder + nab-Paclitaxel		12,0 - 18,0	1 x 100 mg/m ² KOF = 190,00 mg	2.280,00 - 3.420,00 mg
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	17,4	1 x 350 mg	6.083,33 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	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)
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx				
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	17,4	1 x 360,00 mg	6.257,14 mg
Ipilimumab (YERVOY®)		8,7	1 x 77,00 mg	669,17 mg
Cisplatin		2,0	1 x 75 mg/m ² KOF = 142,50 mg	285,00 mg
oder Carboplatin		2,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	1.900,00 mg
+ Pemetrexed		2,0	1 x 500 mg/m ² KOF = 950,00 mg	1.900,00 mg
oder + Paclitaxel		2,0	1 x 175 mg/m ² KOF = 332,50 mg	665,00 mg
<p>Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CTx: Chemotherapie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); IC: Immunzellen (<i>immune cells</i>); KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand-1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TC: Tumorzellen (<i>tumor cells</i>); TPS: Tumor proportion score Quellen: BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022</p>				

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 jeweiligen Fachinformationen der angeführten Wirkstoffe bzw. deren Kombinationspartnern (BMS 2021, 2022a, 2022b; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022). Die Informationen zum Wirkstoff Carboplatin entstammen der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie „Off-Label Einsatz von Carboplatin als Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen NSCLC“ (G-BA 2022).

Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht von 77,0 kg und eine mittlere Körpergröße von 172,0 cm zugrunde (Destatis 2018). Für Dosierungsempfehlungen pro KOF lässt sich hieraus anhand der Du Bois-Formel eine durchschnittliche KOF von 1,90 m² berechnen (Du Bois 1989).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung.

Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels: Cemiplimab als Kombinationstherapie mit platinbasierter CTx

Cemiplimab

Cemiplimab (LIBTAYO®) wird in einer fixen Dosis von 350 mg alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Gemäß der Fachinformation werden pro Patient 17,4 Behandlungszyklen und damit 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Cisplatin

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed wird Cisplatin in einer Dosis von 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (BMS 2021). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel wird Cisplatin in einer Dosis von 80 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Teva 2022). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Carboplatin

Carboplatin wird in einer Dosis von 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (G-BA 2022). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Pemetrexed

Pemetrexed wird in einer Dosis von 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Lilly 2022). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 17,4 Behandlungszyklen und damit 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Paclitaxel

Paclitaxel wird in einer Dosis von 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Teva 2022). Wie in der Zulassungsstudie R2810-ONC-16113 von LIBTAYO® werden pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Sanofi 2023b).

Jahresverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Pembrolizumab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen)

Pembrolizumab als Monotherapie wird in einer fixen Dosis von 200 mg alle 3 Wochen oder von 400 mg alle 6 Wochen intravenös verabreicht. Gemäß der Fachinformation werden pro Patient 17,4 Behandlungstage (200 mg) bzw. 8,7 Behandlungstage (400 mg) pro Jahr angenommen (MSD 2021).

Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bzw. mit Pemetrexed und Platin-CTx

Pembrolizumab

Pembrolizumab als Kombinationstherapie wird in einer fixen Dosis von 200 mg alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Gemäß der Fachinformation werden pro Patient 17,4 Behandlungszyklen und damit 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (MSD 2021).

Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Paclitaxel wird in einer Dosis von 175 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Teva 2022).

Carboplatin wird in einer Dosis von 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (G-BA 2022).

Entsprechend deutscher S3-Leitlinienempfehlung werden für Carboplatin und Paclitaxel in dieser Kombination pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (AWMF 2022).

Nab-Paclitaxel wird in einer Dosis von 100 mg/m² KOF an 3 Tagen alle 3 Wochen intravenös verabreicht (BMS 2021). Entsprechend deutscher S3-Leitlinienempfehlung werden für nab-Paclitaxel in dieser Kombination 4 Behandlungszyklen und damit 12 Behandlungstage pro Jahr angenommen (AWMF 2022).

Pemetrexed und Cisplatin oder Carboplatin

Pemetrexed wird in einer Dosis von 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Als Erhaltungstherapie wird für Pemetrexed pro Patient die Gabe an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr angenommen (AWMF 2022; Lilly 2022).

Gemäß der Fachinformation von Pemetrexed wird Cisplatin in einer Dosis von 75 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Lilly 2022).

Carboplatin wird in einer Dosis von 500 mg/m² KOF alle 3 Wochen intravenös verabreicht (G-BA 2022).

Entsprechend deutscher S3-Leitlinienempfehlung werden für Cisplatin und Carboplatin in dieser Kombination pro Patient 4 Behandlungszyklen und damit 4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (AWMF 2022).

Atezolizumab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden IC)

Atezolizumab als Monotherapie wird in einer fixen Dosis von 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen oder 1.680 mg alle 4 Wochen intravenös verabreicht. Es werden pro Patient 26,1 Behandlungstage (840 mg), 17,4 Behandlungstage (1.200 mg) bzw. 13,0 Behandlungstage (1.680 mg) pro Jahr angenommen (Roche 2023).

Atezolizumab als Kombinationstherapie mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab bzw. Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel***Atezolizumab***

Atezolizumab als Kombinationstherapie wird wie Atezolizumab als Monotherapie angewandt: 840 mg alle 2 Wochen, 1.200 mg alle 3 Wochen bzw. 1.680 mg alle 4 Wochen mit 26,1 Behandlungstagen, 17,4 Behandlungstagen bzw. 13,0 Behandlungstagen pro Jahr (Roche 2023).

Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab

Die CTx Paclitaxel und Carboplatin werden in den Dosierungen 175 mg/m² KOF (Paclitaxel) und 500 mg/m² KOF (Carboplatin) intravenös alle 3 Wochen verabreicht (G-BA 2022; Teva 2022). Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4 - 6 Behandlungszyklen, d.h. an 4 - 6 Behandlungstagen pro Jahr (Roche 2023).

Bevacizumab wird in einer Dosis von 7,5 mg/kg oder 15 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen intravenös verabreicht (Roche 2022). Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab werden pro Patient 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (Roche 2023).

Carboplatin und Paclitaxel oder nab-Paclitaxel

Die CTx Paclitaxel und Carboplatin werden in den Dosierungen 175 mg/m² KOF (Paclitaxel) und 500 mg/m² KOF (Carboplatin) intravenös alle 3 Wochen verabreicht (G-BA 2022; Teva 2022). Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin für jeweils 4 - 6 Behandlungszyklen, d.h. an 4 - 6 Behandlungstagen pro Jahr (Roche 2023).

Nab-Paclitaxel wird in einer Dosis von 100 mg/m² KOF an 3 Tagen alle 3 Wochen intravenös verabreicht (BMS 2021). Gemäß der Fachinformation von Atezolizumab erfolgt die Behandlung mit nab-Paclitaxel für jeweils 4 - 6 Behandlungszyklen, d.h. an 12 - 18 Behandlungstagen pro Jahr (Roche 2023).

Cemiplimab als Monotherapie (bei PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen)

Der Jahresverbrauch von Cemiplimab als Monotherapie entspricht dem unter dem zu bewertenden Arzneimittel bereits angeführten Jahresverbrauch von Cemiplimab als Kombinationstherapie: 350 mg alle 3 Wochen verabreicht an 17,4 Behandlungstagen pro Jahr (Sanofi 2023b).

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx

Nivolumab und Ipilimumab

Nivolumab wird in einer Dosis von 360 mg alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Gemäß Fachinformation werden pro Patient 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen (BMS 2022a).

Ipilimumab wird in einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht alle 6 Wochen intravenös verabreicht. Gemäß der Fachinformation werden pro Patient 8,7 Behandlungstage pro Jahr angenommen (BMS 2022b).

Cisplatin oder Carboplatin und Pemetrexed oder Paclitaxel

Die CTx Carboplatin, Cisplatin, Pemetrexed und Paclitaxel werden in den Dosierungen 500 mg/m² KOF (Carboplatin), 75 mg/m² KOF (Cisplatin – in Kombination mit Pemetrexed), 500 mg/m² KOF (Pemetrexed) bzw. 175 mg/m² KOF (Paclitaxel) intravenös alle 3 Wochen verabreicht (G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; Teva 2022). Gemäß den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab erfolgt die Behandlung mit platinbasierter CTx für jeweils 2 Behandlungszyklen, d.h. an 2 Behandlungstagen pro Jahr (BMS 2022a, 2022b).

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.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	350 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14350100	5.190,39 €	4.685,87 € [2,00 € ^a ; 502,52 € ^b]
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	10 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 2139417	18,56 €	16,21 € [2,00 € ^a ; 0,35 € ^b]
	50 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 3736227	47,70 €	41,09 € [2,00 € ^a ; 4,61 € ^b]
	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 1551736	84,10 €	72,88 € [2,00 € ^a ; 9,22 € ^b]
Carboplatin (Carboplatin Bendalis)	50 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9492393	34,63 €	31,52 € [2,00 € ^a ; 1,11 € ^b]
	150 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9492401	83,03 €	77,63 € [2,00 € ^a ; 3,40 € ^b]
	600 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 17561642	300,81 €	285,07 € [2,00 € ^a ; 13,74 € ^b]
Pemetrexed (Pemetrexed Zentiva)	500 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14447779	572,64 €	544,00 € [2,00 € ^a ; 26,64 € ^b]
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)	30 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 15390225	94,12 €	88,19 € [2,00 € ^a ; 3,93 € ^b]
	300 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 15390254	847,45 €	805,77 € [2,00 € ^a ; 39,68 € ^b]
nab-Paclitaxel (Abraxane®)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 16928371	429,33 €	374,42 € [2,00 € ^a ; 52,91 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 10749897	2.974,79 €	2.687,19 € [2,00 € ^a ; 285,60 € ^b]
Cisplatin (Cisplatin NeoCorp)	10 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 2139417	18,56 €	16,21 € [2,00 € ^a ; 0,35 € ^b]
	50 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 3736227	47,70 €	41,09 € [2,00 € ^a ; 4,61 € ^b]
	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 1551736	84,10 €	72,88 € [2,00 € ^a ; 9,22 € ^b]
Carboplatin (Carboplatin Hikma)	50 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9492393	34,63 €	31,52 € [2,00 € ^a ; 1,11 € ^b]
	150 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9492401	83,03 €	77,63 € [2,00 € ^a ; 3,40 € ^b]
	600 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9492424	300,81 €	285,07 € [2,00 € ^a ; 13,74 € ^b]
Paclitaxel (Paclitaxel Ribosepharm)	30 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 15390225	94,12 €	88,19 € [2,00 € ^a ; 3,93 € ^b]
	300 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 15390254	847,45 €	805,77 € [2,00 € ^a ; 39,68 € ^b]
nab-Paclitaxel (Abraxane®)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 16928371	429,33 €	374,42 € [2,00 € ^a ; 52,91 € ^b]
Pemetrexed (Pemetrexed Zentiva)	500 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14447779	572,64 €	544,00 € [2,00 € ^a ; 26,64 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Atezolizumab (Tecentriq®)	840 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14239957	3.040,90 €	2.746,83 € [2,00 € ^a ; 292,07 € ^b]
	1200 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 11306050	4.319,46 €	3.900,21 € [2,00 € ^a ; 417,25 € ^b]
Bevacizumab (Aybintio)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 16628396	396,98 €	358,37 € [2,00 € ^a ; 36,61 € ^b]
	400 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 16628404	1.553,30 €	1.404,87 € [2,00 € ^a ; 146,43 € ^b]
Cemiplimab (LIBTAYO®)	350 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14350100	5.190,39 €	4.685,87 € [2,00 € ^a ; 502,52 € ^b]
Nivolumab (OPDIVO®)	120 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 17197047	1.546,93 €	1399,12 € [2,00 € ^a ; 145,81 € ^b]
Ipilimumab (YERVOY®)	50 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 8869134	3.489,20 €	3151,24 € [2,00 € ^a ; 335,96 € ^b]
a: Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach §130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe 2023				

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

Die Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe berechnet (Lauer-Taxe 2023). Vom gelisteten Apothekenabgabepreis (AAP) wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V abgezogen: d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (Stand 2023) für patentgeschützte Arzneimittel in Höhe von 12 % bzw. der Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU). Bei Festbetragsarzneimitteln wurde ebenfalls standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € der 10 %-ige Abschlag vom ApU nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt. Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Für die Gabe von Injektionslösungen wurde angenommen, dass ein bei dem jeweiligen Verbrauch pro Gabe anfallender Verwurf nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann.

Der Stand der Informationen aus der Lauer-Taxe ist der 01. März 2023.

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
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0

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
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	1	4,0
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	1	4,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Dexamethason 2 x 4 mg oral (Prämedikation)	3	52,1
		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	21	365,0
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	1 x alle 3 Zyklen	6,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	1	4,0
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	1	4,0
		Cimetidin 300 mg i.v.	1	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Pembrolizumab als Monotherapie				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,7

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
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	1	4,0
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	1	4,0
		Cimetidin 300 mg i.v.	1	4,0
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	12,0

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
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-platteneitheliales NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Dexamethason 2x 4 mg oral (Prämedikation)	3	52,1
		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	21	365,0
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	1 x alle 3 Zyklen	6,0
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	1	4,0
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	1	4,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0

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
Atezolizumab als Monotherapie				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS \geq 50 % der TC oder \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	13,0
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	13,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0 - 6,0
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	1	4,0 - 6,0
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	1	4,0 - 6,0
		Cimetidin 300 mg i.v.	1	4,0 - 6,0

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
Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel				
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-platteneithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	26,1
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	13,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0 - 6,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	4,0 - 6,0
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	1	4,0 - 6,0
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	1	4,0 - 6,0
		Cimetidin 300 mg i.v.	1	4,0 - 6,0
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	12,0 - 18,0

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
Cemiplimab als Monotherapie				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx				
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Ipilimumab (YERVOY®)		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	8,7
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	2,0
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	1	2,0
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	1	2,0
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	2,0
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	2,0
		Dexamethason 2x 4 mg oral (Prämedikation)	3	12,0
		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	21	42,0

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
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	1 x alle 3 Zyklen	1,0
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	2,0
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	1	2,0
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	1	2,0
		Cimetidin 300 mg i.v.	1	2,0
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CTx: Chemotherapie; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IC: Immunzellen (<i>immune cells</i>); i.v.: intravenös; Inf.-Lsg: Infusionslösung; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand 1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TC: Tumorzellen (<i>tumor cells</i>); TPS: Tumor proportion score</p> <p>Quellen: BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; GKV-Spitzenverband 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022</p>				

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.

Es werden alle zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT entsprechend den Fachinformationen entstehen, in Tabelle 3-13 dargestellt (BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022). Folgende Kosten werden nicht berücksichtigt: Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse / Infusionsbesteck), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs / des Krankheitsverlaufs, Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbildbestimmung, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) sowie ärztliche Honorarleistungen.

Für die Wirkstoffe Cemiplimab sowie Atezolizumab, Bevacizumab, Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern an. Für Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel, nab-Paclitaxel und Pemetrexed fallen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Die Kosten können der Hilfstaxe entnommen werden (GKV-Spitzenverband 2022). Kosten

für die intravenöse Infusion fallen sowohl bei der Applikation des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei der Applikation der ZVT an. Da sich daraus keine nennenswerten Unterschiede in den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT ergeben, werden diese Kosten vernachlässigt.

Begleitmedikationen sind in den Fachinformationen für Cisplatin, Paclitaxel und Pemetrexed angeführt:

Prämedikation Cisplatin

Vor und nach Anwendung von Cisplatin ist eine Prä- bzw. Posthydratation mit 3 - 4,4 l einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung pro Tag sowie eine forcierte Diurese mit 37,5 g Mannitol als 10%-ige Lösung (375 ml pro Tag) vorgesehen (Hexal 2021). Dies entspricht für beide Begleitmedikationen einem Behandlungstag pro Zyklus. Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Prämedikation Paclitaxel

Vor der Anwendung von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten vorbehandelt werden. Laut Fachinformation ist die Dosierung pro Zyklus von Paclitaxel für Dexamethason 1 x 20 mg oral oder intravenös, Dimetinden 1 x 1 mg/10 kg intravenös und Cimetidin 1 x 300 mg intravenös. (Teva 2022). Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

Prämedikation Pemetrexed

Begleitend zu Pemetrexed ist die orale Anwendung von Dexamethason 2 x 4 mg an 3 Tagen pro Behandlungszyklus, die intramuskuläre Injektion von 1.000 µg/Tag Vitamin B₁₂ zum ersten Zyklus und darauffolgend 1 x alle 3 Zyklen, sowie die kontinuierliche Einnahme von 350 - 1.000 µg/Tag Folsäure (365 Leistungen pro Jahr) vorgesehen (Lilly 2022). Dem Vorgehen des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren folgend, erfolgt die Kostenberechnung für Folsäure aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten, bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag (G-BA 2021a, 2021b). Die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr ist abhängig von der Zyklenzahl.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Forcierte Diurese mit Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag PZN 7511100 - MANNITOL Inf.-Lsg. 10: 10 x 500 ml	9,11 €
Hydrierung mit Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag PZN 639044 - Isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun Ecobag 3l, 4 Stück PZN 8609261 - Isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun Plastik 1l, 10 Stück PZN 646268 - Isotone Kochsalz-Lösung 0,9% Braun Ecobag 500ml, 20 Stück	8,38 € - 14,75 €
Prämedikation mit Antihistaminikum Dimetinden, 1 mg/10 kg i.v. PZN 14039916 – HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslsg., 5 Stück	6,34 €
Prämedikation mit Cimetidin 300 mg/Tag, i.v. PZN 4109633 - H2 Blocker-ratiopharm 200 mg/2 ml Injektionslösung, 10 Stück	3,47 €
Prämedikation mit Folsäure, 350 - 1.000 µg/Tag, oral PZN 1032982 - FOLVERLAN 0,4 mg Tabletten, 100 Stück	0,14 € - 0,27 €
Prämedikation mit Vitamin B ₁₂ , 1.000 µg/Tag, i.m. PZN 6439470 - B12 ANKERMANN 1.000 µg Ampullen, 5 Stück	0,85 €
Prämedikation mit Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral PZN 2469273 - DEXAMETHASON 8 mg GALEN Tabletten 4 mg, 100 Stück	1,13 €
Prämedikation mit Dexamethason 20 mg/Tag, oral PZN 13721907 - DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten, 10 Stück	2,87 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-Lsg: Infusionslösung; i.m.: intramuskulär; i.v.: intravenös; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: GKV-Spitzenverband 2022; Lauer-Taxe 2023	

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

Die Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern wurde dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 15. Februar 2022 entnommen (GKV-Spitzenverband 2022). In Teil 2 Ziffer 6 der Anlage 3 wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist. Für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertige Einheit ein Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig.

Das Vorgehen zur Auswahl und Berechnung der in Tabelle 3-14 angeführten Arzneimittelpackungen der Begleitmedikationen erfolgte wie in Abschnitt 3.3.3 für das zu

bewertende Arzneimittel und die ZVT beschrieben. Der Stand der Informationen aus der Lauer-Taxe ist der 01. März 2023 (Lauer-Taxe 2023).

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
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	36,44 €
		Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	33,53 € - 59,02 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1.407,86 €
		Dexamethason 2x 4 mg oral (Prämedikation)	58,66 €

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
Paclitaxel		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	49,38 € - 98,77 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	5,09 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	11,48 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	25,38 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	13,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Pembrolizumab als Monotherapie			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,02 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	11,48 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	25,38 €
	Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	13,90 €	

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
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	972,00 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-CTx			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1.407,86 €
		Dexamethason 2x 4 mg oral (Prämedikation)	58,66 €
		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	49,38 € - 98,77 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	5,09 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €
		Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	36,44 €
	Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	33,53 € - 59,02 €	
Carboplatin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 €	
Atezolizumab als Monotherapie			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 % der TC oder ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.851,07 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €

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
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	925,54 €
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.851,07 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	925,54 €
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 € - 486,00 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 € - 486,00 €
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	11,48 € - 17,23 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	25,38 € - 38,06 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	13,90 € - 20,84 €
Bevacizumab		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel oder + nab-Paclitaxel			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.851,07 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	925,54 €

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
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 € - 486,00 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 € - 486,00 €
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	11,48 € - 17,23 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	25,38 € - 38,06 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	13,90 € - 20,84 €
nab-Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	324,00 € - 486,00 €
Cemiplimab als Monotherapie			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter CTx			
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
Ipilimumab (YERVOY®)		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	617,02 €
Cisplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	162,00 €
	Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g/Tag (Forcierte Diurese)	18,22 €	
	Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag (Hydratation)	16,77 € - 29,51 €	

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
Carboplatin		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	162,00 €
Pemetrexed		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	162,00 €
		Dexamethason 2x 4 mg oral (Prämedikation)	13,50 €
		Folsäure 350 - 1.000 µg/Tag (Prämedikation)	5,68 € - 11,37 €
		Vitamin B12 1.000 µg/Tag, alle 3 Zyklen (Prämedikation)	0,85 €
Paclitaxel		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	162,00 €
		Dexamethason 1 x 20 mg oral oder i.v.	5,74 €
		Dimetinden 1 mg/10 kg i.v.	12,69 €
		Cimetidin 300 mg/Tag, i.v.	6,95 €
<p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>epidermal growth factor receptor</i>); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IC: Immunzellen (<i>immune cells</i>); Inf.-Lsg: Infusionslösung; i.v.: intravenös; nab: Albumin-gebundene Nanopartikel (<i>nanoparticle albumin bound</i>); NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>); PD-L1: Programmed cell death ligand-1; ROS1: C-Ros Onkogen 1; TC: Tumorzellen (<i>tumor cells</i>); TPS: Tumor proportion score Quellen: BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; GKV-Spitzenverband 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022</p>			

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)

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cemiplimab in Kombination mit Cisplatin + Pemetrexed					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	81.444,88 €	-	1.234,05 €	82.678,93 €
Cisplatin		455,88 €	70,00 € - 95,48 €	324,00 €	849,88 € - 875,36 €
+ Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
Gesamt		100.811,24 €	185,12 € - 258,05 €	2.965,91 €	103.962,27 € - 104.035,20 €
Cemiplimab in Kombination mit Carboplatin + Pemetrexed					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	81.444,88 €	-	1.234,05 €	82.678,93 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
Gesamt		102.242,76 €	115,12 € - 162,57 €	2.965,91 €	105.323,79 € - 105.371,24 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Cemiplimab in Kombination mit Cisplatin + Paclitaxel					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	81.444,88 €	-	1.234,05 €	82.678,93 €
Cisplatin		520,72 €	70,00 € - 95,48 €	324,00 €	914,72 € - 940,20 €
+ Paclitaxel		3.928,60 €	50,72 €	324,00 €	4.303,32 €
Gesamt		85.894,20 €	120,72 € - 146,20 €	1.882,05 €	87.896,97 € - 87.922,45 €
Cemiplimab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 1 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	81.444,88 €	-	1.234,05 €	82.678,93 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ Paclitaxel		3.928,60 €	50,72 €	324,00 €	4.303,32 €
Gesamt		87.260,88 €	50,72 €	1.882,05 €	89.193,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen					
Pembrolizumab als Monotherapie (200 mg alle 3 Wochen bzw. 400 mg alle 6 Wochen)					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem NSCLC (PD-L1 TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	93.411,84 €	-	617,02 € - 1.234,05 €	94.028,86 € - 94.645,89 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ nab-Paclitaxel		8.986,08 €	-	972,00 €	9.958,08 €
Gesamt		104.285,32 €	-	2.530,05 €	106.815,37 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ Paclitaxel		3.928,60 €	50,72 €	324,00 €	4.303,32 €
Gesamt		99.227,84 €	50,72 €	1.882,05 €	101.160,61 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Carboplatin					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
+ Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
Gesamt		114.209,72 €	115,12 € - 162,57 €	2.965,91 €	117.290,75 € - 117.338,20 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
+ Cisplatin		455,88 €	70,00 € - 95,48 €	324,00 €	849,88 € - 875,36 €
Gesamt		112.778,20 €	185,12 € - 258,05 €	2.965,91 €	115.929,23 € - 116.002,16 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Atezolizumab als Monotherapie					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC (PD-L1 TPS \geq 50 % der TC oder \geq 10 % bei tumorinfiltrierenden IC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	67.789,36 € - 71.613,78 €	-	1.234,05 € - 1.851,07 €	69.023,41 € - 73.464,85 €
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie. Bei EGFR- oder ALK-positivem NSCLC nur nach Versagen der entsprechenden zielgerichteten Therapien.	67.789,36 € - 71.613,78 €	-	1.234,05 € - 1.851,07 €	69.023,41 € - 73.464,85 €
Carboplatin		1.887,40 € - 2.831,10 €	-	324,00 € - 486,00 €	2.211,40 € - 3.317,10 €
Paclitaxel		3.928,60 € - 5.892,90 €	50,72 € - 76,08 €	324,00 € - 486,00 €	4.303,32 € - 6.454,98 €
Bevacizumab		36.875,60 € - 73.253,94 €	-	1.234,05 €	38.109,65 € - 74.487,99 €
Gesamt		110.480,96 € - 150.683,72 €	50,72 € - 76,08 €	3.116,10 € - 4.057,12 €	113.647,78 € - 157.724,92 €
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	67.789,36 € - 71.613,78 €	-	1.234,05 € - 1.851,07 €	69.023,41 € - 73.464,85 €
Carboplatin		1.887,40 € - 2.831,10 €	-	324,00 € - 486,00 €	2.211,40 € - 3.317,10 €
+ Paclitaxel		3.928,60 € - 5.892,90 €	50,72 € - 76,08 €	324,00 € - 486,00 €	4.303,32 € - 6.454,98 €
Gesamt		73.605,36 € - 80.337,78 €	50,72 € - 76,08 €	1.882,05 € - 2.823,07 €	75.538,13 € - 83.236,93 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel					
Atezolizumab (Tecentriq®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	67.789,36 € - 71.613,78 €	-	1.234,05 € - 1.851,07 €	69.023,41 € - 73.464,85 €
Carboplatin		1.887,40 € - 2.831,10 €	-	324,00 € - 486,00 €	2.211,40 € - 3.317,10 €
+ nab-Paclitaxel		8.986,08 € - 13.479,12 €	-	324,00 € - 486,00 €	9.310,08 € - 13.965,12 €
Gesamt		78.662,84 € - 82.487,26 €	-	1.882,05 € - 2.823,07 €	80.544,89 € - 90.747,07 €
Cemiplimab als Monotherapie					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, das PD-L1 (in ≥ 50 % der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist	81.444,89 €	-	1.234,05 €	82.678,93 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,57 €
Carboplatin		943,70 €	-	162,00 €	1.105,70 €
+ Pemetrexed		2.176,00 €	20,29 € - 25,75 €	162,00 €	2.358,29 € - 2.363,75 €
Gesamt		130.845,36 €	20,29 € - 25,75 €	2.175,07 €	133.040,72 € - 133.046,18 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,57 €
Cisplatin		227,94 €	35,00 € - 47,74 €	162,00 €	424,94 € - 437,68 €
+ Pemetrexed		2.176,00 €	20,29 € - 25,75 €	162,00 €	2.358,29 € - 2.363,75 €
Gesamt		130.129,60 €	20,29 € - 25,75 €	2.175,07 €	132.359,96 € - 132.378,16 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,58 €
Carboplatin		943,70 €	-	162,00 €	1.105,70 €
+ Paclitaxel		1.964,30 €	19,62 € - 25,36 €	162,00 €	2.145,92 € - 2.151,66 €
Gesamt		130.633,66 €	19,62 € - 25,36 €	2.175,07 €	132.828,35 € - 132.834,09 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen					
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ nab-Paclitaxel		8.986,08 €	-	972,00 €	9.958,08 €
Gesamt		104.285,32 €	-	2.530,05 €	106.815,37 €
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
+ Paclitaxel		3.928,60 €	50,72 €	324,00 €	4.303,32 €
Gesamt		99.227,84 €	50,72 €	1.882,05 €	101.160,61 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Carboplatin					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
+ Carboplatin		1.887,40 €	-	324,00 €	2.211,40 €
Gesamt		114.209,72 €	115,12 € - 162,57 €	2.965,91 €	117.290,75 € - 117.338,20 €
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed + Cisplatin					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	93.411,84 €	-	1.234,05 €	94.645,89 €
Pemetrexed		18.910,48 €	115,12 € - 162,57 €	1.407,86 €	20.433,46 € - 20.480,91 €
+ Cisplatin		455,88 €	70,00 € - 95,48 €	324,00 €	849,88 € - 875,36 €
Gesamt		112.778,20 €	185,12 € - 258,05 €	2.965,91 €	115.929,23 € - 116.002,16 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Carboplatin + Pemetrexed					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,57 €
Carboplatin		943,70 €	-	162,00 €	1.105,70 €
+ Pemetrexed		2.176,00 €	20,29 € - 25,75 €	162,00 €	2.358,29 € - 2.363,75 €
Gesamt		130.845,36 €	20,29 € - 25,75 €	2.175,07 €	133.040,72 € - 133.046,18 €

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

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 €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Cisplatin + Pemetrexed					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,57 €
Cisplatin		227,94 €	35,00 € - 47,74 €	162,00 €	424,94 € - 437,68 €
+ Pemetrexed		2.176,00 €	20,29 € - 25,75 €	162,00 €	2.358,29 € - 2.363,75 €
Gesamt		130.129,60 €	20,29 € - 25,75 €	2.175,07 €	132.359,96 € - 132.378,16 €
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab + Carboplatin + Paclitaxel					
Nivolumab (OPDIVO®)	Erstlinientherapie erwachsener Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	72.954,11 €	-	1.234,05 €	74.188,16 €
Ipilimumab (YERVOY®)		54.771,55 €	-	617,02 €	55.388,58 €
Carboplatin		943,70 €	-	162,00 €	1.105,70 €
+ Paclitaxel		1.964,30 €	19,62 € - 25,36 €	162,00 €	2.145,92 € - 2.151,66 €
Gesamt		130.633,66 €	19,62 € - 25,36 €	2.175,07 €	132.828,35 € - 132.834,09 €

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®) ist indiziert in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ 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 2023b)

Die in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Recherchen zu epidemiologischen Daten zeigen, dass für Deutschland keine bundesweiten Daten zum unbehandelten, fortgeschrittenen NSCLC, das PD-L1 (in $\geq 1\%$ der Tumorzellen) exprimiert und keine EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen aufweist, vorliegen. Damit stellen die dort genannten Patientenzahlen eine Annäherung der Zielpopulation dar. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO®) in Kombination mit platinbasierter CTx besteht, umfasst insgesamt 6.717 - 8.869 Patienten. Davon haben 2.614 - 3.451 Patienten ein nicht-plattenepitheliales NSCLC mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen, 727 - 960 Patienten ein plattenepitheliales NSCLC mit PD-L1-Expression in $\geq 50\%$ der Tumorzellen, 2.542 - 3.356 Patienten ein nicht-plattenepitheliales NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen und 834 - 1.102 Patienten ein plattenepitheliales NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 %. 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®) in Kombination mit platinbasierter CTx steht eine weitere immunonkologische Therapieoption zur systemischen Erstlinienbehandlung bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden NSCLC (PD-L1 $\geq 1\%$) und unabhängig von der dem Tumor zugrundeliegenden Histologie zur Verfügung. Neben Patienten mit metastasiertem NSCLC (Stadium IV) umfasst das AWG der Cemiplimab-Kombinationstherapie auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB und IIIC), die keine Kandidaten für eine definitive Radiochemotherapie sind. Für die palliative

Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC ist Cemiplimab als Mono- und Kombinationstherapie aktuell das einzig zugelassene Immunonkologikum in Deutschland. Beim metastasierten NSCLC sind für die Erstlinie weitere Immun-Checkpoint-Inhibitoren zugelassen: Pembrolizumab, Atezolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (BMS 2022a, 2022b; MSD 2022; Roche 2023). Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx liegt bei keinem der Wirkstoffe vor. Das heißt, das therapeutische Spektrum für Patienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des NSCLC wird durch Cemiplimab (LIBTAYO®) in Kombination mit platinbasierter CTx maßgeblich und bedeutend erweitert.

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

Kontraindikationen

So besteht für Cemiplimab (LIBTAYO®) 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-Risiko-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 159 Patienten (73,3 % der Patienten im Cemiplimab Arm) bei einer medianen Behandlungsdauer von 47,0 Wochen die Therapie mit Cemiplimab in Kombination mit platinbasierter CTx ab, 13 (6,0 %) davon aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Regeneron 2023).

Patienten- und Arztpräferenzen

Bisher gibt es noch keine Untersuchungen zu Patientenpräferenzen in Deutschland im Zusammenhang mit Cemiplimab (LIBTAYO®), jedoch steht mit Cemiplimab (LIBTAYO®) in Kombination mit platinbasierter CTx eine weitere Therapie im AWG zur Verfügung, welche auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem NSCLC mit PD-L1-Expression in 1 - 49 % der Tumorzellen zugelassen ist. 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®) als Kombinationstherapie 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 den Fachinformationen des zu bewertende Arzneimittel und der ZVT, den Fachinformationen der Kombinationspartner und der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie sowie der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des Lungenkarzinoms entnommen (AWMF 2022; BMS 2021, 2022a, 2022b; G-BA 2022; Hexal 2021; Lilly 2022; MSD 2022; Roche 2022, 2023; Sanofi 2023b; Teva 2022). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT sowie der Begleitmedikationen wurden die Preise der medikamentösen Therapien aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 01. März 2023 unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der § 130 und 130a SGB V entnommen (Lauer-Taxe 2023). 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 3.3.7 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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Version 2.1 – Dezember 2022*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_2/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_2.1.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.
2. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021. *Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion: Stand April 2021_2*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022a. *Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2022b. *Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Oktober 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 13.03.2023.
5. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303–311; discussion 312-3.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: NSCLC, nicht-plattenepithelial, 1. Linie, Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin): Vom 2. April 2020*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6472/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-486_TrG.pdf, abgerufen am: 23.08.2021.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ipilimumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Nivolumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Vom 3. Juni 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7571/2021-06-03_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-629_TrG.pdf, abgerufen am: 23.08.2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen*

- nach § 35a SGB V Nivolumab (Neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie, Erstlinie): Vom 3. Juni 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7572/2021-06-03_AM-RL-XII_Nivolumab_D-628_TrG.pdf, abgerufen am: 23.08.2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)*, Stand: 28.10.2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-768/AM-RL-VI-Off-label-2022-10-28.pdf>, abgerufen am: 15.03.2023.
 10. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen: Stand 15. Februar 2022*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf, abgerufen am: 07.03.2023.
 11. Hexal 2021. *Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Juli 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.03.2023.
 12. Lauer-Taxe 2023. *Preisinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien: Stand: 01.03.2023*. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 14.04.2023.
 13. Lilly Deutschland GmbH (Lilly) 2022. *Fachinformation ALIMTA®: Stand April 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.03.2023.
 14. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 3B*. Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtplattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3021/2019-03-29_Modul3B_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 21.03.2023.
 15. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2019b. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pembrolizumab (KEYTRUDA®): Modul 3C*. Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3027/2019-03-29_Modul3C_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 21.03.2023.
 16. MSD SHARP & DOHME GmbH (MSD) 2022. *Fachinformation KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand September 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
 17. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2023. *Zusatzanalysen (Tabellen) zu Teil 2 der Studie R2810-ONC-16113: Zweiter Datenschnitt*. Data on file.

18. Roche Pharma AG (Roche) 2022. *Fachinformation Avastin®: Stand Dezember 2022*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 21.03.2023.
19. Roche Pharma AG (Roche) 2023. *Fachinformation Tecentriq® 840 mg/1200 mg: Stand Februar 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
20. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie*. Data on file.
21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.
22. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit: - Körpermaße der Bevölkerung*. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile#:~:text=Die%20Weltgesundheitsorganisation%20stuft%20Erwachsene%20mit,bei%20dieser%20Einteilung%20unber%C3%BCck%20D%20sichtigt., abgerufen am: 07.03.2023.23. Teva GmbH (Teva) 2022. <i>Fachinformation Paclitaxel-GRY® 6 mg/ml: Stand Juli 2022, Version 5</i>. Verfügbar unter: <a href=), abgerufen am: 13.03.2023.

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 März 2023 übernommen (Sanofi 2023).

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 und Art der Anwendung

PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC

Patienten mit NSCLC sollten auf der Grundlage der Tumorexpression von PD-L1, bestätigt durch einen validierten Test, für die Behandlung beurteilt werden (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

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Immunvermittelte Nebenwirkungen			
Pneumonitis	Grad 2	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Pneumonitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 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 ≤ 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

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hepatitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder die AST- oder ALT-Werte nach Abschluss des Ausschleichens des Kortikosteroids auf die Ausgangswerte zurückkehren	
	Grad ≥ 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	
Hyperthyroidismus	Grad 3 oder 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn der Hyperthyroidismus 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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde oder ansonsten klinisch stabil ist	

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
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
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Nebenniereninsuffizienz verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 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

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hautreaktion oder andere immunvermittelte Nebenwirkung verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	
	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 ≤ 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	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 ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent reduziert wurde	

Nebenwirkung ^a	Schweregrad ^b	Dosisanpassung	Zusätzliche Behandlung
Polyradikuloneuropathie, Enzephalitis, Myasthenia gravis, periphere Neuropathie, Myokarditis, Perikarditis, Immunthrombozytopenie, Vaskulitis, Arthralgie, Arthritis, Muskelschwäche, Myalgie, Polymyalgia rheumatica, Sjögren-Syndrom, Pruritis, Keratitis, immunvermittelte Gastritis und Stomatitis)	<ul style="list-style-type: none"> - Grad 3, abhängig von Art der Reaktion, oder Grad 4 (Endokrinopathien ausgenommen) - Neurologische Toxizität vom Grad 3 oder 4 - Myokarditis oder Perikarditis vom Grad 3 oder 4 - Wiederauftretende immunvermittelte Nebenwirkung vom Grad 3 - Anhaltende immunvermittelte Nebenwirkungen vom Grad 2 oder 3, die 12 Wochen oder länger andauern (Endokrinopathien ausgenommen) - Verringerung der Kortikosteroiddosis auf ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 12 Wochen nicht möglich 	Dauerhaftes Absetzen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, falls klinisch erforderlich, anschließend ausschleichend absetzen
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion^a			
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Grad 1 oder 2	Infusion unterbrechen oder Infusionsgeschwindigkeit verringern	Symptomatische Behandlung einleiten
	Grad 3 oder 4	Dauerhaftes Absetzen	
<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> <p>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</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. Immunvermittelte Reaktionen können jederzeit während der Behandlung mit Cemiplimab auftreten; doch auch nach dem Absetzen von Cemiplimab kann es zu immunvermittelten Nebenwirkungen kommen.

Die Richtlinien für immunvermittelte Nebenwirkungen gelten für Cemiplimab, unabhängig davon, ob es als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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).

Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose/Hyperthyroidismus/Thyroiditis)

Bei Patienten, die Cemiplimab erhielten, wurden immunvermittelte Schilddrüsenerkrankungen beobachtet. Thyroiditis kann mit oder ohne Auffälligkeiten in Schilddrüsenfunktionstests auftreten. Eine Hypothyreose kann auf einen Hyperthyroidismus 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. Ein Hyperthyroidismus 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, wurden Fälle (darunter ein Fall mit tödlichem Verlauf) von immunvermittelter Nephritis beobachtet, die laut Definition dann vorliegt, wenn die Anwendung von Kortikosteroiden erforderlich ist und keine eindeutige andere Ätiologie vorliegt (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

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

Nicht-infektiöse Zystitis wurde bei anderen PD-1-/PD-L1-Inhibitoren berichtet.

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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 ≥ 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 (≤ 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 Fatigue 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 - 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 - 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 März 2023) übernommen (EMA 2023b).

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 2023b).

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 wurden dem Risk Management Plan (RMP) von LIBTAYO® und Anhang IIB des EPAR für LIBTAYO® der EMA übernommen (EMA 2023a, 2023b).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation <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 <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> Verkaufsabgrenzung: 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.	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass
Infusionsbedingte Reaktionen	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation <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 <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:</u> Verkaufsabgrenzung: 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.	Informationsbroschüre für Patienten und Patientenpass

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
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> Verkaufsabgrenzung: 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
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	Nicht zutreffend.	Keine
Quelle: EMA 2023a, 2023b		

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 2023b). 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[®] verwendet (EMA 2023a, 2023b; Sanofi 2023).

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) 2023a. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0028*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>, abgerufen am: 18.04.2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023b. *EPAR Produktinformation Libtayo - EMEA/H/C/004844/II/0028*. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/libtayo>, abgerufen am: 14.04.2023.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO[®] 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.

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
2	PD-L1-Testung	PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC Patienten mit NSCLC sollten auf der Grundlage der Tumorexpression von PD-L1, bestätigt durch einen validierten Test, für die Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1). (Seite 1, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Absatz PD-L1-Testung für Patienten mit NSCLC)	ja
PD-L1: Programmed cell death ligand 1; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i>)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Fachinformation zu Cemiplimab mit Stand zum März 2023 entnommen (Sanofi 2023).

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® setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die nicht unmittelbar und ausschließlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenhängen (Sanofi 2023). 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 2023). 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 2023).

Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von LIBTAYO® 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 2023/Q1 verwendet (KBV 2023).

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) 2023. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2023*. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2023.pdf, abgerufen am: 21.03.2023.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.04.2023.