

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 D

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und
Krankheitsprogression während oder nach einer
platinbasierten Chemotherapie*

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

Stand: 18.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	82
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht der TNM-Kategorie/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)	14
Tabelle 3-2: Übersicht der UICC-Stadien (7. Version aus dem Jahr 2010, geprüft im Jahr 2021)	15
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Zervixkarzinom (ICD-10 C53) für Deutschland (Frauen)	24
Tabelle 3-4: Prognose der Inzidenz und Prävalenz eines Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation	30
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	31
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	55
Tabelle 3-17: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung	64
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	78
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.00 Frauen mit Zervixkarzinom (ICD 10 C53).....	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAP	Apothekenabgabepreis
ADC	Adenokarzinom
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALT	Alaninaminotransferase
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CIN	Cervicale Intraepitheliale Neoplasie
CPS	<i>Combined Positive Score</i>
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HPV	Humanes Papillomvirus
i.m.	intramuskulär
ICD	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PD-1	<i>Programmed cell death protein-1</i>
PD-L1	<i>Programmed cell death ligand 1</i>
PD-L2	<i>Programmed cell death ligand 2</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SCAR	Schwere kutane Nebenwirkung (<i>severe cutaneous adverse reaction</i>)
SCC	Plattenepithelkarzinome (<i>Squamous cell carcinoma</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
STIKO	Ständige Impfkommission
TCGA	<i>The Cancer Genome Atlas</i>
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen (Tumor / Node / Metastasis)
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>
ULN	oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Femininum verwendet. Bei Verweis auf die Fachinformation wird 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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder

nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023). Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das AWG von Cemiplimab ist:

Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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 14. Oktober 2021 fand mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) statt. Der G-BA benannte als Ergebnis dieser Beratung für das zum Beratungszeitpunkt vorläufige AWG „Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom, bei denen eine Krankheitsprogression während oder nach einer Chemotherapie aufgetreten ist“ folgende ZVT (G-BA 2021):

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

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden im Rahmen einer klinischen Studie folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet:

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

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

- Best Supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Das AWG wurde nach der Beratungsanfrage wie folgt angepasst: Cemiplimab (LIBTAYO®) ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023).

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

Im Therapiegebiet des Zervixkarzinoms hat der G-BA gemäß § 35a Absatz 1 SGB V den Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda®) im Beschluss vom 02.02.2023 bewertet. Das AWG, das diesem Beschluss zugrunde liegt, lautet gemäß Fachinformation (MSD 2022b):

Keytruda® ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (*Combined Positive Score* (CPS) ≥ 1) angezeigt.

Die ZVT für das AWG von Pembrolizumab (Keytruda®) wurde durch den G-BA für die zwei Patientengruppen a) und b) wie folgt bestimmt, wobei die ZVT für Patientengruppe b) nach einer Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel des G-BA am 26. April 2022 angepasst wurde (G-BA 2023a; MSD 2022a):

- a) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit CPS ≥ 1 exprimieren; Erstlinie:
- ZVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

- b) Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom, deren Tumoren PD-L1 mit $\text{CPS} \geq 1$ exprimieren; nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt:

- ZVT: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe als geeignete Komparatoren folgende Monotherapien erachtet:

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

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

Die Patientengruppe b) entspricht nach Auffassung von Sanofi bis auf die Einschränkung auf PD-L1 exprimierende Tumore dem AWG von Cemiplimab (LIBTAYO®). Die Wirkstoffe Pembrolizumab und Cemiplimab entsprechen der gleichen Wirkstoffklasse von rekombinanten monoklonalen Antikörpern vom Typ Immunglobulin-G4 (IgG4), die an den Programmed cell death protein-1 (PD-1)-Rezeptor der T-Lymphozyten (T-Zellen) binden (MSD 2022b; Sanofi 2023).

Gemäß Verfahrensordnung (VerfO) Kap. 5, § 6, Abs. 5, ist für Arzneimittel derselben Wirkstoffklasse die gleiche ZVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten (G-BA 2023b). Die Festlegung der ZVT bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab (Keytruda®) erfolgte mit dem G-BA Beschluss vom 02.02.2023 und damit zu einem späteren Zeitpunkt als die Bestimmung der ZVT im AWG von Cemiplimab (LIBTAYO®) durch das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2021-B-265 am 14. Oktober 2021.

Aus den genannten Gründen folgt Sanofi der Festlegung der ZVT aus dem Beschluss vom 02.02.2023 für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auch für das AWG von Cemiplimab und macht insoweit von der Möglichkeit Gebrauch, von der im vorgenannten Beratungsgespräch mit dem G-BA festgelegten ZVT begründet abzuweichen, um sich auf eine später von Seiten des G-BA festgesetzte ZVT zu beziehen:

- Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie:
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden im Rahmen einer klinischen Studie folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet:

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Der Erstellung des Abschnitts 3.1.2 wurden die im Rahmen der Beratungsanforderung verwendeten Quellen und Informationen sowie die Niederschrift zum Beratungsgespräch (Vorgang 2021-B-265) und den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA gemäß § 35a Absatz 1 SGB V des Arzneimittels Keytruda® mit dem Wirkstoff Pembrolizumab vom 02.02.2023 zugrunde gelegt (G-BA 2021, 2023a; 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-265. Cemiplimab zur Behandlung des Zervixkarzinoms.* Data on file.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab): Vom 2. Februar 2023.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9241/2023-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-845_TrG.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *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: 15.02.2023.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2022a. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®) Modul 3 A - Erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasierendem Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1): Stand: 18.07.2022.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5977/2022_07_18_Modul3A_Pembrolizumab.pdf, abgerufen am: 14.02.2023.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD) 2022b. *FACHINFORMATION KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: September 2022.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.03.2023.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021. *Anforderungsformular für eine Beratung: Cemiplimab, Vorgang 2021-B-265* Data on file.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023.* Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.

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 ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023b).

Das Zervixkarzinom – die Erkrankung

Im Jahr 2019 erkrankten in Deutschland laut Robert Koch-Institut (RKI) etwa 4.575 Frauen an Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems [ICD]-10: C53) (ZfKD 2022). Die Hauptursache für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist eine chronische Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV) (Crow 2012). In Deutschland sind die Neuerkrankungsraten an Gebärmutterhalskrebs in der Altersgruppe der 35- bis 44-jährigen Frauen am höchsten (RKI 2021). Das mittlere Erkrankungsalter beim invasiven Karzinom (d.h. der Tumor ist bereits in das benachbarte Gewebe eingedrungen) beträgt 55 Jahre. Das häufigere in situ-Karzinom (d.h. ein noch auf das Ursprungsgewebe begrenzter Tumor, der noch als Krebsvorstufe angesehen wird) wird meist im Rahmen der Früherkennung entdeckt und tritt bei durchschnittlich um 20 Jahre jüngeren Frauen auf (RKI 2021). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach der Diagnose eines invasiven Gebärmutterhalstumors liegt bei 65 % (RKI 2021).

Diagnose und Stadieneinteilung (Staging)

Für die Stadieneinteilung des histologischen Präparats gilt die TNM-Klassifikation von 2010 und fakultativ zusätzlich die Klassifikation der Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) von 2018, (siehe Tabelle 3-1), (AWMF 2022). Basierend auf der TNM-Klassifikation und den Angaben zur Tumorgröße (T), regionären Lymphknotenbeteiligung (N) und Fernmetastasierung (M), wird ebenfalls die Stadieneinteilung nach Union for International Cancer Control (UICC) in fünf (0 – IV) prognostischen Gruppen angewendet Tabelle 3-2 (AWMF 2022).

Tabelle 3-1: Übersicht der TNM-Kategorie/ FIGO-Stadien (modifiziert 2021)

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO- Stadien (2018)	Definition
TX	-	-
0	-	-
Tis	- ¹	-
1	I	Tumor begrenzt auf Zervix
T1a	IA	invasives Karzinom ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert. Stromainvasion bis maximal 5,0 mm Tiefe ²
T1a1	IA1	Stromainvasion von $\leq 3,0$ mm in die Tiefe ²
T1a2	IA2	Stromainvasion von mehr als 3,0 mm, aber nicht mehr als $\leq 5,0$ mm ²
IB	IB	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, auf die Zervix beschränkt, oder mikroskopische Läsion $> T1a2 / IA2$
T1b1	IB1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 2,0$ cm in größter Ausdehnung
T1b2	IB2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $> 2,0$ cm aber $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
Tb3	IB3	(makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
	II	Tumor infiltriert jenseits des Uterus, aber nicht bis zur Beckenwand und nicht bis zum unteren Drittel der Vagina
T2a	IIA	Tumor mit Ausbreitung in die Scheide (proximales und/oder mittleres Drittel), aber ohne Infiltration des Parametriums
T2a1	IIA1	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, $\leq 4,0$ cm in größter Ausdehnung
T2a2	IIA2	klinisch (makroskopisch) sichtbare Läsion, mehr als 4,0 cm in größter Ausdehnung
T2b	IIB	Tumor mit Infiltration des Parametriums, aber nicht bis zur Beckenwand
T3	III	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder befällt das untere Drittel der Vagina und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
T3a	IIIA	Tumor infiltriert das untere Drittel der Vagina, keine Ausbreitung zur Beckenwand
T3b	IIIB	Tumor breitet sich bis zur Beckenwand aus und/oder verursacht Hydronephrose oder eine stumme Niere
pN1 bzw. pM1	IIIC	Metastasen in pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten, ungeachtet der Tumorgöße und –ausbreitung ⁴

TNM-Kategorien (2017 & 2020)	FIGO- Stadien (2018)	Definition
pN1	IIIC1	Metastasen nur in pelvinen Lymphknoten ⁴
pM1	IIIC2	Metastasen in paraaortalen Lymphknoten (unabhängig, ob pelvine Lymphknoten befallen sind, oder nicht) ⁴
T4	IV	Tumor infiltriert die Schleimhaut von Blase oder Rektum oder überschreitet die Grenze des kleinen Beckens
T4	IVa	Ausbreitung in Organe des kleinen Beckens
M1	IVb	Fernmetastasen

N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (pelvin)³: NX = regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden, N0 = keine regionären Lymphknotenmetastasen, N1 = regionäre Lymphknotenmetastasen

M-Klassifikation der Fernmetastasen (inklusive paraaortale Lymphknoten)³: cM0 = klinisch keine Fernmetastasen, cM1 = klinisch Fernmetastasen nachweisbar, pM1 = Fernmetastasen histologisch gesichert, pM0 = histologisch gesicherte Fernmetastasen

Lymphgefäßeinbruch (L-Status): LX = Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden, L0 = keine Lymphgefäßinvasion, L1 = Lymphgefäßinvasion nachgewiesen

Blutgefäßeinbruch (V-Status): VX = Blutgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden, V0 = keine Blutgefäßinvasion, V1 = Blutgefäßinvasion nachgewiesen

Einbruch in die Nervenscheiden (Pn-Status): PnX = perineurale Invasion kann nicht beurteilt werden, Pn0 = keine perineurale Invasion, Pn1 = perineurale Invasion nachgewiesen

¹ Das Carcinoma in situ ist in der jeweiligen FIGO-Klassifikation nicht enthalten, jedoch in der TNM-Klassifikation verankert

² Die horizontale Ausdehnung ist in der FIGO-Klassifikation von 2018 nicht mehr stagingrelevant. Es wird dafür jedoch keine Begründung von der FIGO angeführt und auch keine relevanten Studien zitiert

³ In der FIGO-Klassifikation von 2018 werden die para-aortalen Lymphknoten nunmehr als regionäre Lymphknoten definiert; diesem Vorschlag folgt auch der revidierte Nachdruck der TNM-Klassifikation (Wittekind 2020)

⁴ Von der FIGO 2019 wurde vorgeschlagen, dass durch das Hinzufügen von der Notation „r“ [Bildgebung] und „p“ [Pathologie], die Methode zu indizieren mit der der Befund erhoben wurde

TNM: Primärtumor / regionäre Lymphknoten / Fernmetastasen; FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

Quelle: Modifiziert nach: (AWMF 2022).

Tabelle 3-2: Übersicht der UICC-Stadien (7. Version aus dem Jahr 2010, geprüft im Jahr 2021)

UICC-Stadium	Entsprechende TNM-Kategorien		
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA1	T1a1	N0	M0
IA2	T1a2	N0	M0
IB	T1b	N0	M0

UICC-Stadium	Entsprechende TNM-Kategorien		
IB1	T1b1	N0	M0
IB2	T1b2	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIA	T2a	N0	M0
IIA1	T2a1	N0	M0
IIA2	T2a2	N0	M0
IIB	T2b	N0	M0
III	T3	N0	M0
IIIA	T3a	N0	M0
IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3B	Jedes N	M0
IVA	T4	Jedes N	M0
IVB	Jedes T	Jedes N	M1

TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Union for International Cancer Control (AWMF 2022)

Die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientinnen mit Zervixkarzinom empfiehlt die Diagnosestellung und Stadiendefinition als Grundlage der Therapieentscheidung, basierend auf gynäkologischen Untersuchungen, Histologie (Prognose-/Prädiktivfaktoren) und bildgebender Diagnostik. Laut S3-Leitlinie haben die Änderungen in der aktuellen FIGO-Klassifikation (2018) teilweise grundlegende Auswirkungen sowohl auf die Stadieneinteilung wie auch auf die stadienbasierte Therapie. Die Autoren der S3-Leitlinie empfehlen daher, die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation beizubehalten, da TNM- und FIGO-Klassifikation aktuell nicht deckungsgleich sind (AWMF 2022).

Aufgrund der Screeningprogramme zur Krebsfrüherkennung wird die Erkrankung meist bereits in frühen Stadien entdeckt und ist dann oft gut behandelbar. So erfolgt laut aktuellem Bericht des RKI die Erstdiagnose (ICD-10 C53) bei 46 % der Zervixkarzinome im UICC-Stadium I, bei 15 % in UICC-Stadium II, bei 21 % in UICC-Stadium III und bei 18 % in UICC-Stadium IV (8. Auflage TNM) (RKI 2021).

Pathogenese und Risikofaktoren

Pathogenese

Der Gebärmutterhals befindet sich zwischen der Vagina und der Gebärmutter und ist gekennzeichnet durch das einfache, säulenförmige Sekretionsepithel. Im Gegensatz dazu besteht die Vaginalhöhle aus einem geschichteten, nicht-keratinisierenden Plattenepithel. Da es zwei Arten von Epithelzellen (Plattenepithelzellen und Drüsenzellen) in der Übergangszone

gibt, können Zervixkarzinome in verschiedenen histologischen Subtypen auftreten, von denen die Mehrheit auf das Plattenepithelkarzinom (etwa 80 %) und das Adenokarzinom (5 - 20 %) entfallen. Die Schleimhaut und Haut sind die häufigsten Infektionsbereiche für HPV (Moody 2010). Frauen, insbesondere sexuell aktive, jugendliche und junge erwachsene Frauen, können sich über sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner mit HPV infizieren. Dabei infizieren die Viren die basalen Epithelzellen durch Abschürfungen des Epithels (Liu 2008; Wang 2020) und können anschließend eine zervikale Dysplasie (Cervicale Intraepitheliale Neoplasie, CIN) induzieren, die sich typischerweise aufgrund der persistierenden Infektion mit Hochrisiko-HPV zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln können. Die karzinogene Progression zum Zervixkarzinom ist ein langsamer Prozess und kann in mehrere Stadien unterteilt werden. Im ersten Stadium kann die HPV-Infektion klinisch nachweisbar sein. Die Mehrzahl der Infektionen ist jedoch vorübergehend und wird innerhalb von ein bis zwei Jahren durch die Ausheilung nicht mehr nachweisbar.

Für die Karzinogenese ist die Expression der HPV-Gene E6 und E7 verantwortlich. Die Vervielfältigung der Humanen Papillomviren findet nur in den gutartigen Läsionen (Condylomata acuminata) statt. Einige HPV-Infektionen persistieren über Jahre und erhöhen damit das Risiko der Progression zu hochgradigen zervikalen intraepithelialen Läsionen (CIN2/3) oder einem potenziell invasiven Karzinom, wenn sie unbehandelt bleiben (Crosbie 2013). Die Entwicklung des Zervixkarzinoms ist nicht nur von der negativen Regulation der Zellzykluskontrolle und der Akkumulation von genetischen Schäden durch virale Onkoproteine E6 und E7, sondern auch von der Immunevasion abhängig (Piersma 2011).

Die Immunantwort auf Tumor- und Virusantigene ist abhängig von der Antigenpräsentation für spezifische T-Zellen. Die Beteiligung von T-Zellen an der HPV-Infektion wird durch Studien unterstützt, die eine spontane Rückbildung von HPV-induzierten Papillomen und vermehrten HPV-bedingten malignen Erkrankungen bei immunsupprimierten und immundefizienten Patientinnen zeigen. Die Entwicklung eines invasiven Karzinoms nach einer HPV-Infektion ist abhängig vom Auftreten immunsuppressiver Mechanismen in der Mikroumgebung des Tumors, was die Immunevasion des Tumors verstärkt (Dyer 2019).

Der PD-1-(*Programmed Death-1*)-Rezeptor, eine Schlüsselkomponente der Regulation des Immunsystems, wird auf aktivierten T-Zellen exprimiert. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Tumorzellen und antigenpräsentierenden Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden, führt zur Hemmung der T-Zell-Aktivierung und zur Umgehung des Immunsystems. Cemiplimab, als ein humaner und hochaffiner Anti-PD-1-Antikörper, blockiert die Interaktion des PD-1-Rezeptors mit PD-L1 und PD-L2 und stellt dadurch die zytotoxische Funktion von tumorspezifischen T-Zellen wieder her (Burova 2017). Die PD-1-Expression nimmt mit höheren Graden der CIN zu (Le 2015), wobei der überwiegende Teil der Fälle von lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs PD-L1 positiv ($TC \geq 1\%$) ist (McGranahan 2016). Damit stellt der Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab eine wertvolle zielgerichtete Therapieoption für Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom dar.

Bei invasiven Zervixkarzinomen lassen sich drei Gruppen unterscheiden: Plattenepithelkarzinome des Gebärmutterhalses (*Squamous cell carcinoma*, SCC), (etwa 80 %), gefolgt von Adenokarzinomen (ADC) (5 % - 20 %) sowie verschiedene andere Tumorentitäten, welche selten sind (Adegoke 2012; AWMF 2022; Seoud 2011). Studien haben ergeben, dass fast alle der SCC und 86 % der ADC HPV-positiv sind (Holl 2015; Pirog 2017). Im klinischen Alltag ist das Hochrisiko-HPV-negative Zervixkarzinom äußerst selten. Als häufigste Gründe für falsch-negative HPV-Tumore gelten die HPV-Testmethoden und die Fehlklassifizierung von Krebserkrankungen (Wang 2020).

Risikofaktoren

Die Hauptursache für die Entstehung von Gebärmutterhalskrebs ist eine chronische Infektion mit HPV (Crow 2012). Weitere Risikofaktoren stellen, neben dem Rauchen, andere sexuell übertragbare Erreger (z. B. Herpes simplex oder Chlamydien) sowie ein früher Beginn der sexuellen Aktivität, viele Geburten und ein stark geschwächtes Immunsystem dar. Zudem ist auch während der langfristigen Einnahme hormoneller Verhütungsmittel (Pille) das Risiko, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, leicht erhöht. Genetische Ursachen spielen bei der Entwicklung von Zervixkarzinomen möglicherweise ebenfalls eine Rolle (ENCR 2016; RKI 2021).

Krankheitsverlauf und Prognose

Krankheitsverlauf

In frühen Stadien ist Gebärmutterhalskrebs oft asymptomatisch und kann nach einer Routineuntersuchung oder Unterleibsuntersuchung diagnostiziert werden. Zu den ersten Symptomen gehören postkoitale oder abnorme vaginale Blutungen (Stapley 2011). Ein starker, unangenehm riechender Scheidenausfluss kann ebenfalls in seltenen Fällen ein Symptom sein (Lim 2014). Die Triade aus Ödemen der unteren Gliedmaßen, Flankenschmerzen und Schmerzen des Ischias deuten auf eine Invasion der Beckenseitenwände hin (Cohen 2019). Der Durchtritt von Urin durch die Vagina ist ein Symptom für eine vesikovaginale Fistel und deutet auf eine Invasion der Blase hin. Das Passieren von Fäkalien durch die Vagina ist ein Symptom für eine rektovaginale Fistel, die auf eine Invasion des Rektums hindeutet (Cohen 2019).

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen mit Metastasierung beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechrate auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten (AWMF 2022). Im Jahr 2019 erkrankten in Deutschland etwa 4.575 Frauen an einem Zervixkarzinom (ICD 10: C53) (ZfKD 2022). Eine Metastasierung liegt bei etwa 12 % der Erstdiagnosen vor und über alle Tumorstadien und alle Therapieformen hinweg rezidivieren 22 bis 31 % der Tumore (AWMF 2022). Am häufigsten tritt die Erkrankung bei Frauen zwischen 35 und 44 Jahren auf (RKI 2021). Frauen dieser Altersgruppen nehmen aktiv am beruflichen und sozialen Leben teil. Die Lebensqualität der vergleichsweise jungen Patientinnen wird durch körperliche und seelische Belastungen in Folge des Auftretens eines Zervixkarzinoms dramatisch reduziert. Als körperliche Beeinträchtigungen sind die Entstehung von Lymphödemen, Diarrhö, das Auftreten von menopausalen Symptomen, Schmerzen insbesondere beim Geschlechtsverkehr

und eine mögliche Blasen- oder Darmschwäche zu nennen (Wiltink 2020). Ein künstlicher Darm- oder Blasenaustritt kann nötig sein, wenn Enddarm oder Harnblase entfernt werden müssen (AWMF 2022). In Folge der Erkrankung kommt es zu Beeinträchtigungen des Selbstwertgefühls, des eigenen Körperbilds und partnerschaftlicher Beziehungen, sowie Problemen bei der Sexualität, der Reproduktionsfähigkeit und der emotionalen sowie sozialen Rollenfunktion (Fleurence 2007; Herzog 2007; Wiltink 2020). Ein höheres sowie länger andauerndes Ansprechen auf die Therapie kann daher die Lebensqualität der Patientinnen verbessern, indem ihnen eine längere Teilhabe am Leben ohne therapiebedingte lebenseinschränkende Folgen ermöglicht wird.

Prognose

Etablierte Prognosefaktoren beim Zervixkarzinom sind das Tumorstadium, der Nachweis von pelvinen bzw. paraaortalen Lymphknotenmetastasen sowie die Tumorgröße unabhängig vom Tumortyp. Neuroendokrine Karzinome weisen eine schlechte Prognose auf (AWMF 2022).

Molekulare Marker und die Klassifikation gemäß The Cancer Genome Atlas (TCGA) spielen aufgrund der derzeit eingeschränkten Datenlage bei der Prognoseabschätzung des Zervixkarzinoms bzw. als mögliche therapeutische Targets noch keine Rolle (AWMF 2022).

Therapiemöglichkeiten

Die S3-Leitlinie benennt als Therapieziel bei Frauen mit primärem Zervixkarzinom die Vermeidung einer Über- bzw. Untertherapie. Aufgrund der erhöhten Komorbidität bei der Kombination mehrerer Therapien ist möglichst nur ein primäres Therapieverfahren einzusetzen.

Nach der Diagnostik bzw. dem Staging werden die zentralen Therapieoptionen der primären Radio(chemo)therapie und der primären Operation unterschieden, wobei unterschiedliche Therapiekombinationen einschließlich einer neoadjuvanten medikamentösen Therapie möglich sind.

Die Vielzahl an Chemotherapieregimen, strahlentherapeutischen Optionen und operativen Therapien machen es aufgrund unterschiedlicher Klassifikationssysteme schwierig, einen Standard in der Behandlung der Patientin mit Zervixkarzinom zu definieren. Laut S3-Leitlinie wird erst ein neues Klassifikationssystem mit pathologischer Grundlage zur Definition des Stadiums die Grundlage für den richtigen stadienadaptierten Behandlungsstandard schaffen. Dies betrifft neben den verschiedenen Protokollen der Radio(chemo)therapie bzw. Chemotherapie auch die große Anzahl an operativen Möglichkeiten (AWMF 2022).

Als Entscheidungskriterien über die adäquate Therapie gelten Faktoren wie die Kurz- und Langzeitfolgen der verschiedenen Therapiemöglichkeiten, der Allgemeinzustand mit Risikofaktoren und die Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung, der Menopausenstatus und der Kinderwunsch. Die Therapieentscheidung ist individuell und in einer partizipativen Entscheidung gemeinsam mit der Patientin zu treffen (AWMF 2022).

In der rezidivierten oder metastasierten Therapiesituation des Zervixkarzinoms stehen derzeit lediglich verschiedene palliative Systemtherapien zur Verfügung, die ggf. durch die Gabe von Bevacizumab ergänzt werden können (AWMF 2022; Chao 2021; Long 2007; Marth 2017; MSD 2022; Rosen 2017). Die palliative Therapie erfolgt unter verschiedenen stadien- und situationsabhängigen Zielvorstellungen: (1) die Verbesserung der Lebensqualität, (2) die Symptomkontrolle und (3) die Lebensverlängerung. Die interdisziplinäre Tumorkonferenz stellt eine gute Gelegenheit dar, sich festzulegen, welches dieser Ziele in der jeweiligen Situation für die Patientin im Vordergrund steht (AWMF 2022). Während in der Vergangenheit in der Erstlinientherapie eine Cisplatin-Monotherapie als Therapiestandard des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms galt, ist mittlerweile eine platinhaltige Kombination aus Cisplatin/Paclitaxel kombiniert mit Bevacizumab oder alternativ die platinfreie Kombination aus Topotecan/Paclitaxel mit Bevacizumab oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab bei PD-L1 exprimierenden Tumoren die Therapie der Wahl (AWMF 2022; Cohen 2019; DGHO 2022; Marth 2017; Rosen 2017). So konnte in einem systematischen Review von Rosen et al. eine Tendenz zur Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Kombinationstherapien Cisplatin/Paclitaxel bzw. Topotecan/Paclitaxel mit Bevacizumab gegenüber den Kombinationstherapien ohne Bevacizumab gezeigt werden (Rosen 2017). Eine Kombination aus Cisplatin/Topotecan hat in einer Studie von Long et al. eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Cisplatin-Monotherapie gezeigt (Long 2007). Durch die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens werden mehr Patientinnen auch eine wirksame Zweitlinientherapie benötigen (Boussios 2016; McLachlan 2017).

In der Zweitlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms wird in der Regel eine Monotherapie in Abhängigkeit der Vortherapien, der Abwägung von Toxizitäten gegenüber Ansprechrate bei Kombinationstherapien und unter Berücksichtigung des Patientenwunsches empfohlen. Als mögliche Therapieoptionen in den Leitlinien der AWMF und der European Society for Medical Oncology (ESMO) werden die systemischen Monotherapien Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan, Docetaxel, Erlotinib, Gemcitabin, Lapatinib, Pazopanib, Pegylated liposomal Doxorubicin, Sunitinib und der monoklonale Antikörper Bevacizumab genannt. Bei PD-L1 positiven Patientinnen kann auch die Gabe von Pembrolizumab erwogen werden. Die Empfehlungen in den Leitlinien legen nahe, dass einzelne Patientinnen auf die oben genannten Wirkstoffe ansprechen, aber aufgrund der unzureichenden Evidenzlage besonders hinsichtlich eines Überlebensvorteils für keinen dieser Wirkstoffe eine bevorzugte Empfehlung ausgesprochen werden kann (AWMF 2022; Marth 2017).

Die Zielpopulation

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

Therapeutischer Bedarf

Das Zervixkarzinom ist eine maligne Erkrankung des Gebärmutterhalses, bei der die Überlebensrate im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium stark sinkt. In den letzten Jahrzehnten ist die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms insbesondere aufgrund von eingeführten Krebsfrüherkennungsprogrammen deutlich zurückgegangen. Demgegenüber ist die altersstandardisierte Mortalitätsrate von Patientinnen mit Zervixkarzinom in den letzten 15 Jahren nicht im gleichen Maße gesunken wie die Inzidenz, was ein Hinweis auf fehlende Therapieoptionen bei fortgeschrittener Erkrankung sein könnte (RKI 2021; ZfKD 2022).

Durch die Screeningprogramme wird die Erkrankung meist bereits in frühen Stadien entdeckt und ist dann oft gut behandelbar. So erfolgt laut aktuellem Bericht des RKI die Erstdiagnose (ICD-10 C53) bei 46 % der Zervixkarzinome im UICC-Stadium I, bei 15 % in UICC-Stadium II, bei 21 % in UICC-Stadium III und bei 18 % in UICC-Stadium IV (8. Auflage TNM) (RKI 2021). Behandlungserfolge durch die Erstlinienbehandlung sind dennoch oft kurzlebig (Boussios 2016). Bei ca. 31 % bis 39 % der Patientinnen mit Zervixkarzinom kommt es zu einem Rezidiv oder einer Metastasierung (AWMF 2022). Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom weisen etwa die Hälfte innerhalb von sechs Monaten nach der Erstlinienbehandlung ein Rezidiv auf (McLachlan 2017). Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt deutlich mit fortschreitendem Stadium der Erkrankung. Beim rezidiertem bzw. metastasiertem Zervixkarzinom im UICC-Stadium IV, welches dem AWG von Cemiplimab entspricht, beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate lediglich noch etwa 22 % (RKI 2021). Patientinnen, insbesondere in späteren Stadien, leiden unter seelischen und körperlichen Belastungen, wie einer Blasen- oder Darmschwäche, einem künstlichen Ausgang oder einem veränderten sexuellen Empfinden. Zudem tritt die Erkrankung am häufigsten bei vergleichsweise jungen Frauen zwischen 35 und 59 Jahren auf (AWMF 2021), die typischerweise aktiv am beruflichen und sozialen Leben teilnehmen und deren Lebensqualität durch körperliche und seelische Belastungen in Folge des Auftretens eines Zervixkarzinoms dramatisch reduziert wird.

Ziel der Behandlung im weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium des rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinoms ist daher eine palliative Versorgung mit Therapieoptionen, welche eine Reduktion tumorbedingter Symptome, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit umfasst (Boussios 2016; McLachlan 2017).

Aktuelle Therapiemöglichkeiten

Für die Zweitlinienbehandlung des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms stehen bislang verschiedene medikamentöse Mono- und Kombinationstherapien zur Verfügung, für die es bislang keine Daten aus RCTs im vorliegenden AWG gibt und von denen bislang keine Therapie einen Vorteil beim Gesamtüberleben gegenüber einer *Best Supportive Care* (BSC) Therapie gezeigt hat. (AWMF 2022; Boussios 2016; McLachlan 2017).

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie mit Stand März 2022 sollten Patientinnen mit metastasiertem oder rezidiviertem/persistierendem Zervixkarzinom simultan Bevacizumab – unabhängig von einer Vorbehandlung mit einer Radio(chemo)therapie – zur palliativen Erstlinienchemotherapie mit Cisplatin/Paclitaxel oder Topotecan/Paclitaxel erhalten (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1+) (AWMF 2022). Bei Patientinnen mit PD-L1 positivem, metastasiertem Zervixkarzinom sind gemäß S3-Leitlinie Checkpoint-Inhibitoren eine weitere Therapiemöglichkeit (Expertenkonsens). Als Wirkstoff unter den Checkpoint-Inhibitoren wird Pembrolizumab benannt, das als Monotherapie off-label in der Zweitlinientherapie eingesetzt werden kann.

Bei Auftreten eines Lokalrezidivs oder lokoregionärer Metastasen nach einer Radio(chemo)therapie mit Cisplatin als „Radiosensitizer“ kann eine erneute Cisplatingabe erfolgen (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+). Bei Rezidiv/Metastasen nach vorangegangener Chemotherapie mit Cisplatin kann eine erneute Gabe von Cisplatin kombiniert mit Topotecan, Paclitaxel, Gemcitabin oder Vinorelbin oder die Gabe von Carboplatin mit Paclitaxel erfolgen (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+). Alternativ zu Cisplatin kann auch Carboplatin in der Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt werden (Empfehlungsgrad 0, Level of Evidence 1+) (AWMF 2022).

Für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie wird bei Therapiewunsch in der Regel eine Monotherapie empfohlen. Als mögliche Therapieoptionen werden in der S3-Leitlinie folgende Wirkstoffe genannt: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan oder als weitere Option Pembrolizumab bei Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom (AWMF 2022). Aufgrund der unzureichenden Evidenzlage spricht die Leitlinie jedoch für keine der aufgeführten Therapieoptionen eine bevorzugte Empfehlung aus.

Die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Topotecan, Pemetrexed und Irinotecan werden sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in der ESMO-Leitlinie als Therapiemöglichkeiten aufgelistet. Als weitere Therapieoptionen werden von der ESMO-Leitlinie ebenfalls Docetaxel, Erlotinib, Gemcitabin, Lapatinib, Pazopanib, Pegylated liposomal Doxorubicin und Sunitinib genannt. Die ESMO-Leitlinie spricht jedoch aufgrund der geringen Ansprechraten und der geringen Dauer des Ansprechens für keine der Therapien eine Empfehlung aus (Marth 2017).

Die Überlebenschancen der Patientinnen mit Metastasierung ist beim Zervixkarzinom deutlich geringer als bei anderen Karzinomen, da die Ansprechraten auf Chemotherapeutika deutlich geringer ist als bei anderen Entitäten. Bei einem Rezidiv überleben lediglich 6 % der Patientinnen drei oder mehr Jahre (AWMF 2022). Durch die signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Kombinationstherapien Cisplatin/Paclitaxel

bzw. Topotecan/Paclitaxel mit Bevacizumab in der Erstlinientherapie des rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms (Rosen 2017) werden mehr Patientinnen auch eine wirksame Zweitlinientherapie benötigen (Boussios 2016; McLachlan 2017).

Dies illustriert das bisherige Fehlen einer evidenzbasierten, zugelassenen Zweitlinienbehandlung für erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie und verdeutlicht in diesem Anwendungsgebiet den hohen therapeutischen Bedarf gerade für eine zielgerichtete Therapieoption, der durch Cemiplimab nun gedeckt werden kann.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cemiplimab

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab steht die erste zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung, die spezifisch für die Behandlungssituation eines rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zugelassen ist.

Die erhebliche Relevanz von Cemiplimab für die betroffenen Patientinnen begründet sich darin, dass Cemiplimab in allen patientenrelevanten Kategorien der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen einen statistisch signifikanten Vorteil zeigt und somit den nach wie vor bestehenden hohen therapeutischen Bedarf decken kann. Das therapeutische Spektrum für Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom in der Zweitlinientherapie wird durch Cemiplimab maßgeblich und nachhaltig erweitert.

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.

Als allgemein akzeptierte Datenquellen für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland gelten die Zahlen des RKI, des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) und der Datenbank der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). In dem Bericht des RKI und in der ZfKD-Datenbank werden Daten zur Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und Mortalität auf Ebene der ICD-10 C53: *Bösartige Neubildung der Cervix uteri* berichtet. Daher werden im Folgenden die

jeweils aktuellen Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität aus dem RKI-Bericht „Krebs in Deutschland 2017/2018“ und der Datenbank des ZfKD herangezogen. Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Zervixkarzinom für Deutschland.

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen beim Zervixkarzinom (ICD-10 C53) für Deutschland (Frauen)

Inzidenz	2015	2016	2017	2018	2019
Neuerkrankungen	4.532	4.421	4.517	4.450	4.575
Rohe Erkrankungsrate ¹	10,9	10,6	10,8	10,6	10,9
Standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	9,1	8,9	9,1	8,9	9,2
Medianes Erkrankungsalter	54	55	55	55	-
Prävalenz					
1-Jahresprävalenz	3.984	3.896	4.101	4.056	4.104
5-Jahresprävalenz	17.414	17.054	16.849	16.827	16.912
10-Jahresprävalenz	32.298	31.795	31.424	31.107	30.797
Mortalität					
Sterbefälle	1.541	1.562	1.587	1.612	1.597
Rohe Sterberate ¹	3,7	3,7	3,8	3,8	3,8
Standardisierte Sterberate ^{1,2}	2,4	2,4	2,5	2,6	2,5
Medianes Sterbealter	66	66	64	65	-
¹ :je 100.000 Personen					
² :altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung					
Quelle: (RKI 2021; ZfKD 2022)					

Im Jahr 2019 erkrankten laut ZfKD 4.575 Frauen am Zervixkarzinom. In diesem Zeitraum am Zervixkarzinom verstorben sind 1.597 Frauen. Die standardisierte Erkrankungsrate wird vom ZfKD für das Jahr 2019 mit 9,2 pro 100.000 Frauen angegeben. Das mittlere Erkrankungsalter beim invasiven Zervixkarzinom beträgt laut RKI für das Jahr 2018 ca. 55 Jahre, wobei die Erkrankungsrate bei Jugendlichen und im jungem Erwachsenenalter zunächst ansteigt und dann ab einem Alter von ca. 30 Jahren bei einer Rate von 12 bis 17 pro 100.000 Frauen verbleibt, siehe Abbildung 3-1 (RKI 2021).

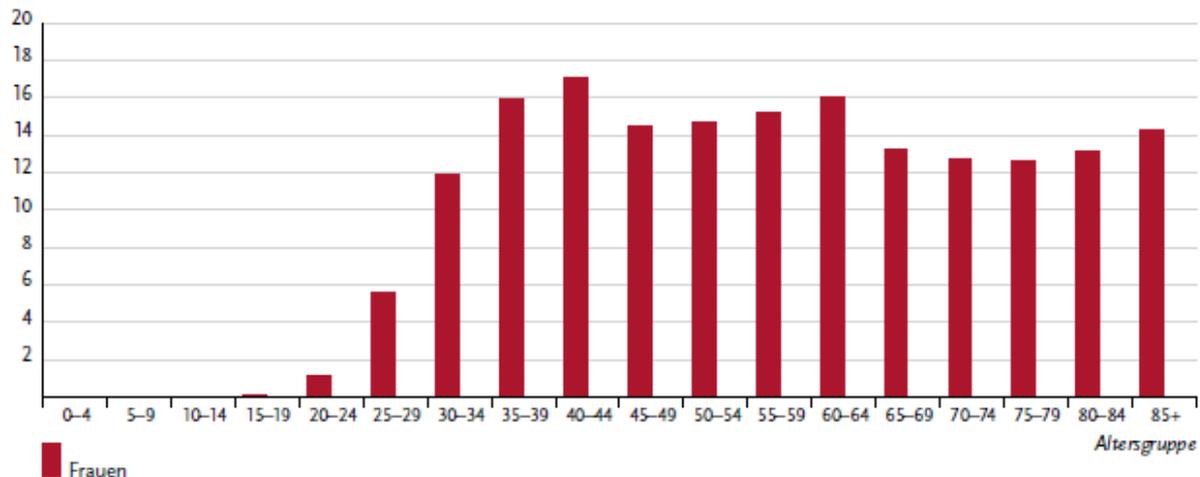


Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate je 100.00 Frauen mit Zervixkarzinom (ICD 10 C53)

Quelle: (RKI 2021)

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose liegt bei 65 %, die relative 10-Jahresüberlebensrate bei 61 %, wobei die Überlebensrate mit höherem UICC-Stadium sinkt. Patientinnen mit UICC-Stadium IV, d. h. mit lokal fortgeschrittenem bis fernmetastasiertem Zervixkarzinom, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 22 % (RKI 2021).

Die 1-Jahresprävalenz beträgt 4.104 Patientinnen, die 5-Jahresprävalenz 16.912 Patientinnen für das Jahr 2019 (ZfKD 2022).

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.

Die Prognose der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung des Zervixkarzinoms für die nächsten fünf Jahre erfolgt anhand der Steigerungsraten der ZfKD-Daten der letzten zehn verfügbaren Jahre von 2010 bis 2019 (ZfKD 2022). Insgesamt ist die Anzahl der Neuerkrankungen seit Erfassung der Inzidenz im Jahr 1999 leicht gesunken. Bei der Inzidenz ergibt sich mit einer Veränderung von 4.981 (Jahr 2010) auf 4.575 Patientinnen (Jahr 2019) eine mittlere jährliche Steigerungsrate von -2,10 %. Bei der 1-Jahresprävalenz ergibt sich mit einer Veränderung von 4.353 (Jahr 2010) auf 4.104 Patientinnen (Jahr 2019) eine mittlere jährliche Steigerungsrate von -1,46 %. Bei der 5-Jahresprävalenz ergibt sich mit einer Veränderung von 18.996 (Jahr 2010) auf 16.912 Patientinnen (Jahr 2019) eine mittlere jährliche Steigerungsrate von -1,28 %. Somit ergibt sich für das Jahr 2028 eine prognostizierte Inzidenz von 3.779 Patientinnen, eine prognostizierte 1-Jahresprävalenz von 3.595 Patientinnen und eine prognostizierte 5-Jahresprävalenz von 15.057 Patientinnen (siehe Tabelle 3-4). Für die Herleitung der Zahlen wurde jeweils mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate gerechnet.

Tabelle 3-4: Prognose der Inzidenz und Prävalenz eines Zervixkarzinom (ICD-10 C53) in Deutschland

	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz	4.203	4.115	4.028	3.943	3.860	3.779
1-Jahresprävalenz	3.870	3.813	3.757	3.702	3.648	3.595
5-Jahresprävalenz	16.061	15.855	15.652	15.451	15.253	15.057

Basierend auf mittleren jährlichen Steigerungsraten von -2,10 % für die Inzidenz, -1,46 % für die 1-Jahresprävalenz und -1,28 % für die 5-Jahresprävalenz
Quelle: (ZfKD 2022); Eigene Berechnung

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	1.643 - 4.561	1.480 - 4.108

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 Patientinnen mit Zervixkarzinom

In den letzten Jahren sind die Inzidenz und Prävalenzen des Zervixkarzinoms leicht gesunken. Basierend auf der Extrapolation der jährlichen Steigerungsraten zwischen 2010 und 2019 ergibt sich für das Jahr 2023 eine 5-Jahresprävalenz des Zervixkarzinoms (C53) von 16.061 Patientinnen (siehe Tabelle 3-4).

Anteil der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom

Für den Anteil der Patientinnen mit metastasiertem bzw. rezidiertem Zervixkarzinom werden Angaben aus der aktuellen AWMF-Leitlinie sowie aus der Literatur herangezogen.

Laut deutscher S3-Leitlinie liegt der Anteil der primär metastasierten (paraaortale Lymphknoten- oder Organmetastasen) Patientinnen mit Zervixkarzinom bei 12 % (AWMF 2022). Der Anteil der nicht primär metastasierten Patientinnen liegt somit bei 88 %. Von diesen 88 % Patientinnen muss noch der Anteil der rezidierten Patientinnen berechnet werden. Als Rezidivrate beim Zervixkarzinom gibt die S3-Leitlinie über alle Tumorstadien und alle Therapieformen hinweg eine Spanne zwischen 22 % und 31 % an (AWMF 2022). Somit liegt der Anteil der nicht primär metastasierten Patientinnen, die rezidiert sind, bei 19 % bis 27 %.

Unter diesen rezidierten bzw. metastasierten Zervixkarzinom-Patientinnen sind ebenfalls Patientinnen mit Lokalrezidiv enthalten, die mit anderen Therapien wie z. B. der Radiotherapie behandelt werden können, weshalb der Anteil der rezidierten bzw. metastasierten Patientinnen, die in das AWG von Cemiplimab fallen, tendenziell überschätzt ist.

Somit ergibt sich aus der S3-Leitlinie eine Spannweite von 31 % (ergibt sich aus 12 % + 19 %) bis 39 % (ergibt sich aus 12 % + 27 %) erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom.

In einer retrospektiven Auswertung von Sonawane et al. auf Basis von US-Versichertendaten zwischen 2015 und 2020 wurden 8.717 Frauen mit der Diagnose Zervixkarzinom eingeschlossen von denen 2.316 mit und 3.410 ohne rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom diagnostiziert wurden sowie 2.991 Patientinnen, die keine Therapie des Zervixkarzinoms erhielten. Von den 5.726 diagnostizierten und auswertbaren Patientinnen mit Zervixkarzinom wiesen 40 % (2.316/ 5.726 Patientinnen) bei Diagnose ein rezidiertes oder metastasiertes Zervixkarzinom auf (Sonawane 2022).

Als Spannweite für den Anteil der Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom wird daher aus den Quellen der S3-Leitlinie (31 % bis 39 %) und Sonawane et al. (40 %) die untere Grenze von 31 % und eine obere Grenze von 40 % verwendet. Bezogen

auf die 5-Jahresprävalenz für das Jahr 2023 ergeben sich somit insgesamt 4.979 (31 %) bis 6.424 (40 %) erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom.

Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach platinbasierter Chemotherapie

Zur Schätzung des Anteils der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach platinbasierter Chemotherapie liegen Angaben aus mehreren Publikationen vor.

In einer Auswertung von US-Versichertendaten zwischen 2015 und 2020 von Musa et al. erhielten 438 von 1.323 Patientinnen (33 %) mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom eine Zweitlinientherapie, wobei keine bestimmte Therapieoption vorherrschte. Die Patientinnen erhielten in der Zweitlinientherapie verschiedene Mono- und Kombinationschemotherapien mit und ohne Bevacizumab, sowie andere Bevacizumab- oder Immuntherapie-enthaltende Therapieregime (Musa 2022).

In der Phase III Studie GOG 240 wurden 452 Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom zwischen Chemotherapie und Chemotherapie plus Bevacizumab als Erstlinientherapie randomisiert. Abbruchgrund der Therapie war bei 51 % bzw. 38 % der Patientinnen eine Krankheitsprogression (Tewari 2014).

Gemäß einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie des US Oncology Networks zwischen 2014 und 2019 anhand elektronischer Patientenakten und einem Chart Review von rezidivierten, metastasierten Patientinnen mit Zervixkarzinom, die eine Erstlinientherapie erhalten hatten, wurden 48 % der Patientinnen nachfolgend mit einer Zweitlinientherapie behandelt, bestehend aus einer Mono- oder Kombinationstherapie von Chemotherapien, Bevacizumab oder einer Immuntherapie (Alholm 2022).

In der Auswertung von Sonawane et al. erhielten 51 % der Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom eine Zweitlinientherapie (Sonawane 2022).

In einer retrospektiven Auswertung von elektronischen Patientenakten von 75 Patientinnen mit rezidiviertem, metastasiertem Zervixkarzinom an einem britischen Krankenhaus erhielten 70,7 % Patientinnen eine weitere Chemotherapie als Zweitlinientherapie (McLachlan 2017).

Um die Unsicherheit in den Daten abzubilden, wurde eine Spannweite von 33 % bis 71 % an Patientinnen mit Progress während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie herangezogen. Da die in McLachlan eingeschlossenen Chemotherapien nicht allesamt in der S3-Leitlinie genannt werden bzw. nicht alle dem deutschen Versorgungskontext entsprechen, ist die Obergrenze des Anteils der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie tendenziell überschätzt.

Somit ergibt sich bezogen auf die Spanne erwachsener Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (4.979 bis 6.424 Patientinnen) eine Spannweite von 1.643 (33 %) bis 4.561 (71%) Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem

Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Tabelle 3-6).

Anteil der GKV-Patientinnen

Im Jahr 2021 waren knapp 38 Mio. von insgesamt ca. 42 Mio. Frauen in der deutschen Bevölkerung in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert. Der Anteil der GKV-Patientinnen an der weiblichen Bevölkerung in Deutschland beträgt im Jahr 2021 daher 90,06 % (BMG 2022; Destatis 2022).

Für die GKV-Zielpopulation erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie ergeben sich damit 1.480 bis 4.108 GKV-Patientinnen.

Die seit 2006 zugelassene und von der Ständigen Impfkommission (STIKO) empfohlene HPV-Impfung wird für das Jahr 2023 keinen Einfluss auf die Zielpopulation haben. In einem Modellierbericht des RKI zur HPV-Impfung von Mädchen stellen die Autoren fest, dass bezüglich einer impfbedingten Reduktion der Mortalität eines Zervixkarzinoms ein Effekt nach ca. 30 Jahren zu erwarten ist, womit ein Effekt frühestens im Jahr 2036 bemerkbar werden wird (Horn 2012).

Zusammenfassung GKV-Zielpopulation

Die Herleitung der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Herleitung der GKV-Zielpopulation

#	Beschreibung	Anteil	Min	Max	Quelle
1	Anzahl der Patientinnen mit Zervixkarzinom (ICD-10 C53) \geq 18 Jahre in Deutschland	-	16.061		(ZfKD 2022)
2	Anteil der Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom	31* – 40 %	4.979	6.424	(AWMF 2022; Sonawane 2022)
3	Anteil der Patientinnen mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	33 – 71 %	1.643	4.561	(Alholm 2022; McLachlan 2017; Musa 2022; Sonawane 2022; Tewari 2014)
4	GKV-Zielpopulation	90,06%	1.480	4.108	(BMG 2022; Destatis 2022)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 *Min: 12 % primär metastasiert + 88 % nicht primär metastasiert x 22 % rezidiviert = 31%
 Die Berechnungen wurden mit gerundeten Werten durchgeführt.
 Quelle: (Sanofi 2023a)

Nachfolgend werden die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation dargestellt, Tabelle 3-7.

Tabelle 3-7: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation

Limitationen	
1	<p>Patientinnen mit Zervixkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Datenabfrage in der ZfKD-Datenbank erlaubt keine Aufteilung der Daten für Patientinnen mit einem Alter > 18 Jahre, weshalb der Anteil < 18-jähriger Patientinnen in der Berechnung eingeschlossen ist. Dies stellt tendenziell eine Überschätzung dar. Das Ausmaß der Überschätzung ist jedoch vernachlässigbar gering, da der Anteil < 18-jähriger Patientinnen mit Zervixkarzinom bei unter 1 % liegt, bezogen auf die Gesamtfallzahl der Neuerkrankungen. Die Berechnung der Zielpopulation ausgehend von der 5-Jahresprävalenz führt tendenziell zu einer leichten Überschätzung verglichen mit einer Berechnung ausgehend von der Inzidenz. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers stellt jedoch die 5-Jahresprävalenz die genauere Bezugsgröße im AWG von Cemiplimab dar, da das AWG die Zweitlinientherapie umfasst und Patientinnen der Zweitlinientherapie mit der Inzidenz nicht korrekt erfasst werden.
2	<p>Anteil mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Rezidivrate wird über alle Tumorstadien und alle Therapieformen hinweg mit 22 bis 31 % angegeben (AWMF 2022). Dies stellt tendenziell eine Unterschätzung dar, da sich das Anwendungsgebiet von Cemiplimab auf die späteren Tumorstadien bezieht und die Rezidivrate in späteren Tumorstadien höher ist als in frühen Stadien. Insgesamt basieren die angegebenen Studien nicht auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext, sodass ihre Übertragbarkeit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist.
3	<p>Anteil mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Angaben von Alholm et al., McLachlan et al., Musa et al. und Sonawane et al. beziehen sich auf den Anteil der Patientinnen, die nach Progress tatsächlich eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Dies stellt tendenziell eine Unterschätzung der Patientinnen im Anwendungsgebiet von Cemiplimab dar, die mit einem Progress während oder nach einer Erstlinienchemotherapie grundsätzlich für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen (Alholm 2022; McLachlan 2017; Musa 2022; Sonawane 2022). Bei den Auswertungen von Alholm et al., McLachlan et al. Musa et al. und Sonawane et al. ist jedoch nicht angegeben, ob alle Patientinnen in der Zweitlinientherapie tatsächlich einen Progress während oder nach der ersten Chemotherapie hatten, was wiederum tendenziell eine Überschätzung darstellt (Alholm 2022; McLachlan 2017; Musa 2022; Sonawane 2022). In den Auswertungen von Alholm et al., McLachlan et al., Musa et al. und Sonawane et al. finden sich keine Angaben, dass die eingeschlossenen Patientinnen ausschließlich eine platinbasierte Chemotherapie erhielten. Dies stellt tendenziell eine Überschätzung der Annahmen dar, da gegebenenfalls auch Patientinnen eingeschlossen sind, deren Vortherapie aus einer nicht-platinbasierten Chemotherapie bestand (Alholm 2022; McLachlan 2017; Musa 2022; Sonawane 2022). Insgesamt basieren die angegebenen Studien nicht auf Daten aus dem deutschen Versorgungskontext und sind somit mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

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	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen	1.480 – 4.108

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

Die Anzahl der GKV-Zielpopulation, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation (Tabelle 3-5).

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 Zervixkarzinom. Es wurde eine orientierende Literaturrecherche zu Erkrankung, Leitlinien und aktuellen epidemiologischen Daten durchgeführt.

Folgende Leitlinien wurden identifiziert:

- AWMF-Leitlinien 2022. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom. Langversion 2.2; 2022,
- ESMO-Leitlinie 2017.

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. Adegoke O., Kulasingam S. und Virnig B. 2012. *Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis*. Journal of women's health 21 (10), S. 1031–1037.
2. Alholm Z., He D., Ting J. et al. 2022. *Real-world treatment drop-off among recurrent or metastatic cervical cancer patients: A US community oncology-based analysis*. Gynecologic oncology 166 (3), S. 567–575.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2021. *Patientinnenleitlinie Gebärmutterhalskrebs Eine Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge: Stand: März 2021*. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Patientenleitlinie_Gebaermutterhalskrebs_180-0012_2022.pdf, abgerufen am: 10.01.2023.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. Langversion 2.2 - März 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, abgerufen am: 08.12.2022.

5. Boussios S., Seraj E., Zarkavelis G. et al. 2016. *Management of patients with recurrent/advanced cervical cancer beyond first line platinum regimens: Where do we stand? A literature review*. *Critical reviews in oncology/hematology* 108, S. 164–174.
6. 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: 13.01.2023.
7. Burova E., Hermann A., Waite J. et al. 2017. *Characterization of the Anti-PD-1 Antibody REGN2810 and Its Antitumor Activity in Human PD-1 Knock-In Mice*. *Molecular cancer therapeutics* 16 (5), S. 861–870.
8. Chao X., Song X., Wu H. et al. 2021. *Selection of Treatment Regimens for Recurrent Cervical Cancer*. *Frontiers in oncology* 11, S. 618485.
9. Cohen P. A., Jhingran A., Oaknin A. et al. 2019. *Cervical cancer*. *The Lancet* 393 (10167), S. 169–182.
10. Crosbie E. J., Einstein M. H., Franceschi S. et al. 2013. *Human papillomavirus and cervical cancer*. *The Lancet* 382 (9895), S. 889–899.
11. Crow J. M. 2012. *HPV: The global burden*. *Nature* 488 (7413), S. S2-3.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2022. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (Zervixkarzinom, PD-L1 positiv) veröffentlicht am 1. November 2022 Vorgangsnummer 2022-08-01-D-845 IQWiG Bericht Nr. 1446*. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/pembrolizumab/pembrolizumab-zervixkarzinom-ago-dggg-dgho-noggo-20221122-korr.pdf>, abgerufen am: 09.02.2023.
13. Dyer B. A., Zamarin D., Eskandar R. N. et al. 2019. *Role of Immunotherapy in the Management of Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cervical Cancer*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 17 (1), S. 91–97.
14. European Network of Cancer Registries (ENCR) 2016. *Cervical Cancer (CCU) in Europe. Factsheet*. Verfügbar unter: www.enccr.eu/factsheets, abgerufen am: 15.03.2023.
15. Fleurence R. L., Dixon J. M., Milanova T. F. et al. 2007. *Review of the economic and quality-of-life burden of cervical human papillomavirus disease*. *American journal of obstetrics and gynecology* 196 (3), S. 206–212.
16. Herzog T. J. und Wright J. D. 2007. *The impact of cervical cancer on quality of life--the components and means for management*. *Gynecologic oncology* 107 (3), S. 572–577.
17. Holl K., Nowakowski A. M., Powell N. et al. 2015. *Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias: Results from a European multinational epidemiological study*. *International journal of cancer* 137 (12), S. 2858–2868.

18. Horn J., Damm O., Kretzschmar M. et al. 2012. *Langfristige epidemiologische und ökonomische Auswirkungen der HPV-Impfung in Deutschland: Überarbeiteter Abschlussbericht*. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene_Projekte/HPV-Impfung/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 15.03.2023.
19. Le D. T., Uram J. N., Wang H. et al. 2015. *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. The New England journal of medicine 372 (26), S. 2509–2520.
20. Lim A. W., Ramirez A. J., Hamilton W. et al. 2014. *Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study*. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 64 (627), S. e602-10.
21. Liu Y. und Baleja J. D. 2008. *Structure and function of the papillomavirus E6 protein and its interacting proteins*. Frontiers in bioscience : a journal and virtual library 13, S. 121–134.
22. Long H. J. 2007. *Management of metastatic cervical cancer: review of the literature*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 25 (20), S. 2966–2974.
23. Marth C., Landoni F., Mahner S. et al. 2017. *Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (suppl_4), S. iv72-iv83.
24. McGranahan N., Furness A. J. S., Rosenthal R. et al. 2016. *Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade*. Science (New York, N.Y.) 351 (6280), S. 1463–1469.
25. McLachlan J., Boussios S., Okines A. et al. 2017. *The Impact of Systemic Therapy Beyond First-line Treatment for Advanced Cervical Cancer*. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 29 (3), S. 153–160.
26. Moody C. A. und Laimins L. A. 2010. *Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation*. Nature reviews. Cancer 10 (8), S. 550–560.
27. 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.
28. Musa F. B., Brouwer E., Ting J. et al. 2022. *Trends in treatment patterns and costs of care among patients with advanced stage cervical cancer*. Gynecologic oncology 164 (3), S. 645–650.
29. Piersma S. J. 2011. *Immunosuppressive tumor microenvironment in cervical cancer patients*. Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society 4 (3), S. 361–375.

30. Pirog E. C. 2017. *Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors*. Archives of pathology & laboratory medicine 141 (12), S. 1653–1667.
31. Robert Koch-Institut (RKI) 2021. *Krebs in Deutschland 2017/2018*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=7C71AD11FCCBE7B7BF0758F8E1B20BB0.internet052?__blob=publicationFile, abgerufen am: 08.12.2022.
32. Rosen V. M., Guerra I., McCormack M. et al. 2017. *Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer*. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society 27 (6), S. 1237–1246.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Eigene Berechnung zur Herleitung der GKV-Zielpopulation von Cemiplimab im Zervixkarzinom*.
34. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.
35. Seoud M., Tjalma W. A. A. und Ronsse V. 2011. *Cervical adenocarcinoma: moving towards better prevention*. Vaccine 29 (49), S. 9148–9158.
36. Sonawane K., Castellano T., Washington C. et al. 2022. *Factors associated with receipt of second-line recurrent or metastatic cervical cancer treatment in the United States: A retrospective administrative claims analysis*. Gynecologic oncology reports 44 (Suppl 1), S. 101101.
37. Stapley S. und Hamilton W. 2011. *Gynaecological symptoms reported by young women: examining the potential for earlier diagnosis of cervical cancer*. Family practice 28 (6), S. 592–598.
38. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. *Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#486090>, abgerufen am: 13.01.2023.
39. Tewari K. S., Sill M. W., Long H. J. et al. 2014. *Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer*. The New England journal of medicine 370 (8), S. 734–743.
40. Wang R., Pan W., Jin L. et al. 2020. *Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge*. Cancer letters 471, S. 88–102.
41. Wiltink L. M., King M., Müller F. et al. 2020. *A systematic review of the impact of contemporary treatment modalities for cervical cancer on women's self-reported health-related quality of life*. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 28 (10), S. 4627–4644.

42. Wittekind C. 2020. *Cervix uteri. S. 216-221: Wittekind, Christian (Hrsg.), TNM - Klassifikation maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*, 8. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim.
43. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD) 2022. *Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]): Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage, 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 (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17,4	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Ifosfamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 4 Wochen 5x 1.200 mg/m ² KOF intravenös	13,0	5
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: wöchentlich 1x 125 mg/m ² KOF intravenös	52,1	1
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 3x 125 mg/m ² KOF intravenös	17,4	3
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg intravenös	17,4	1
Pemetrexed (PEMETREXED)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder	Zyklen: alle 3 Wochen	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)
Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	1x 500 mg/m ² KOF intravenös		
Topotecan (Topotecan Hexal)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 5x 1,5 mg/m ² KOF intravenös	6,0	5
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 2x 30 mg/m ² KOF intravenös	17,4	2
Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. KOF: Körperoberfläche Quelle: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; MSD 2022; Sanofi 2023b; Stada 2021)				
<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>				

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

Tabelle 3-9 zeigt die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Cemiplimab (LIBTAYO®) sowie der ZVT. Das AWG umfasst erwachsene Patienten mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023b). Für erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie wurde eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe mit den Wirkstoffen Ifosfamid, Irinotecan, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1 positivem metastasiertem Zervixkarzinom), Topotecan und Vinorelbin als ZVT festgelegt.

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).

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Gemäß der Fachinformation von LIBTAYO® beträgt die empfohlene Dosis als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie 350 mg Cemiplimab (LIBTAYO®) alle drei Wochen. Diese Wirkstoffmenge befindet sich in 7 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, die über 30 Minuten intravenös verabreicht wird. Die Patientinnen können mit LIBTAYO® bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht mehr akzeptablen Toxizität behandelt werden. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen (Sanofi 2023b).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Ifosfamid (IFO-cell®)

Ifosfamid ist gemäß Fachinformation als palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) für die Behandlung des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IVB (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie zugelassen (Stada 2021). Ifosfamid wird gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 1.200 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den Tagen 1 bis 5 alle vier Wochen intravenös verabreicht (Stada 2021). Daher werden 13,0 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)

Irinotecan ist laut S3-Leitlinie im Off-label-Einsatz zur Behandlung des Zervixkarzinoms für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie als Therapieoption benannt. Irinotecan wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 125 mg/m² KOF einmal wöchentlich intravenös verabreicht (AWMF 2022). Daher werden 52,1 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Nab-Paclitaxel (Abraxane®)

Nab-Paclitaxel ist laut S3-Leitlinie im Off-label-Einsatz zur Behandlung des Zervixkarzinoms für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie als Therapieoption benannt. Nab-Paclitaxel wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 125 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 alle drei Wochen intravenös verabreicht (AWMF 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Der Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ist als Monotherapie laut S3-Leitlinie im Off-label-Einsatz zur Behandlung von Patientinnen mit PD-L1 positivem Zervixkarzinom als

Therapieoption benannt. Pembrolizumab wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 200 mg einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht (AWMF 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)

Pemetrexed ist laut S3-Leitlinie im Off-label-Einsatz zur Behandlung des Zervixkarzinoms für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie als Therapieoption benannt. Pemetrexed wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen intravenös verabreicht (AWMF 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Topotecan (Topotecan Hexal)

Gemäß der Fachinformation ist Topotecan in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser Kombination zu rechtfertigen (Hexal 2021). Topotecan ist laut S3-Leitlinie ebenfalls zur Behandlung des Zervixkarzinoms für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie als Therapieoption benannt. Topotecan wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 1,5 mg/m² KOF an den Tagen eins bis fünf alle drei Wochen intravenös verabreicht (AWMF 2022). Es werden 6,0 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

Vinorelbin (vinorelbin axios)

Vinorelbin ist laut S3-Leitlinie im Off-label-Einsatz zur Behandlung des Zervixkarzinoms für Patientinnen mit Progress nach Erstlinientherapie als Therapieoption benannt. Vinorelbin wird gemäß Leitlinie in einer Dosierung von 30 mg/m² KOF an den Tagen eins und acht alle drei Wochen intravenös verabreicht (AWMF 2022). Daher werden 17,4 Behandlungszyklen pro Patientin pro Jahr angenommen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 350 mg intravenös	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
Ifosfamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 4 Wochen 5x 1.200 mg/m ² KOF intravenös	65,2
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: wöchentlich 1x 125 mg/m ² KOF intravenös	52,1
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 3x 125 mg/m ² KOF intravenös	52,1
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 200 mg intravenös	17,4
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 1x 500 mg/m ² KOF intravenös	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 (ggf. Spanne)
Topotecan (Topotecan Hexal)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 5x 1,5 mg/m ² KOF intravenös	30,0
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Zyklen: alle 3 Wochen 2x 30 mg/m ² KOF intravenös	34,8
<p>Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. KOF: Körperoberfläche Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; MSD 2022; Sanofi 2023b; Stada 2021)</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>			

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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	17,4	1x 350 mg	1x 350 mg x 17,4 = 6.083,33 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Ifosfamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	65,2	1x 1.200 mg/m ² KOF	5x 1.200 mg x 1,76 m ² x 13,0 = 137.657,14 mg
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	52,1	1x 125 mg/m ² KOF	1x 125 mg x 1,76 m ² x 52,1 = 11.471,43 mg
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	52,1	1x 125 mg/m ² KOF	3x 125 mg x 1,76 m ² x 17,4 = 11.471,43 mg
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder	17,4	1x 200 mg	1x 200 mg x 17,4 = 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 (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie			
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	17,4	1x 500 mg/m ² KOF	1x 500 mg x 1,76 m ² x 17,4 = 15.295,24 mg
Topotecan (Topotecan Hexal®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	30,0	1x 1,5 mg/m ² KOF	5x 1,5 mg x 1,76 m ² x 6,0 = 79,20 mg
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	34,8	1x 30 mg/m ² KOF	2x 30 mg x 1,76 m ² x 17,4 = 1.835,43 mg
Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. KOF: Körperoberfläche Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; MSD 2022; Sanofi 2023b; Stada 2021)				

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).

Zu bewertendes Arzneimittel: Cemiplimab (LIBTAYO®)

Die Informationen zu Cemiplimab (LIBTAYO®) in Tabelle 3-11 basieren auf den Angaben der Fachinformation von LIBTAYO®. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung. Cemiplimab (LIBTAYO®) wird in einer fixen Dosis von 350 mg alle drei Wochen intravenös verabreicht. Es werden pro Patientin 17,4 Behandlungstage pro Jahr angenommen, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist (Sanofi 2023b).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Die Angaben für den Jahresdurchschnittsverbrauch wurden den Empfehlungen der S3-Leitlinie entnommen (AWMF 2022). Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung.

Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2017 für erwachsene Frauen ein mittleres Körpergewicht von 68,7 kg und eine mittlere Körpergröße von 166 cm zugrunde (Destatis 2017). Für Dosierungsempfehlungen pro Körperoberfläche lässt sich hieraus anhand der DuBois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,76 m² berechnen (Du Bois 1989).

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Cemiplimab (LIBTAYO®)	350 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14350100	5.190,39 €	4.685,87 € [2,00 € ^a ; 502,52 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Ifosfamid (IFO-cell®)	2.000 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 00834662	49,84 €	46,01 € [2,00 € ^a ; 1,83 € ^b]
	1.000 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 00834716	80,21 €	74,94 € [2,00 € ^a ; 3,27 € ^b]
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14279684	198,25 €	172,59 € [2,00 € ^a ; 23,66 € ^b]
	40 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 14279678	85,56 €	74,15 € [2,00 € ^a ; 9,41 € ^b]
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	100 mg Pulver, 1 Stück	PZN 16928371	429,33 €	374,42 € [2,00 € ^a ; 52,91 € ^b]
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	100 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 10749897	2.974,79 €	2.687,19 € [2,00 € ^a ; 285,60 € ^b]
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	500 mg Pulver, 1 Stück	PZN 14446716	2.239,34 €	2.130,54 € [2,00 € ^a ; 106,80 € ^b]
Topotecan (Topotecan Hexal®)	3 mg Konzentrat, 1 Stück	PZN 9219013	236,43 €	213,06 € [2,00 € ^a ; 21,37 € ^b]
Vinorelbin (vinorelbin axios)	50 mg Konzentrat, 10 Stück	PZN 10837615	1.424,53 €	1.355,46 € [2,00 € ^a ; 67,07 € ^b]
	10 mg Konzentrat, 10 Stück	PZN 10837590	293,98 €	278,56 € [2,00 € ^a ; 13,42 € ^b]
a: Rabatt nach §130 Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach §130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; Sanofi 2023b; Stada 2021)				

Für die Berechnung der in Tabelle 3-12 aufgeführten Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung bezogen auf eine Behandlungsdauer von einem Jahr herangezogen.

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. Vom gelisteten Apothekenabgabepreis (AAP) wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und 130a SGB V abgezogen, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (Stand 2023) sowie der Herstellerrabatt für patentgeschützte Arzneimittel in Höhe von 12 % bzw. der Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 6 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU). Es wurde jeweils die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packung 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 15.02.2023 (Lauer-Fischer 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 (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe				
Ifosfamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	5	65,2
		Begleittherapie: Mesna (ca. 2.112 mg pro Ifosfamid Gabe)	5	65,2
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	52,1
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	3	52,1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17,4
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren	1	1
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1	17,4
		Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	3	52,1
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	kontinuierlich	365
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	6
Topotecan (Topotecan Hexal®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	5	30,0
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2	34,8
Die Berechnung erfolgt mit ungerundeten Zahlen. In den Tabellen werden die Angaben gerundet angeführt. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; GKV-Spitzenverband 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; KBV 2023; Sanofi 2023b; Stada 2021)				

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 der Fachinformation entstehen, in Tabelle 3-13 dargestellt. 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 und Pembrolizumab fallen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern an. Für Ifosfamid, Irinotecan, Nab-Paclitaxel, Pemetrexed, Topotecan und Vinorelbin fallen Kosten für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung an. Die Kosten können der Hilfstaxe entnommen werden (GKV-Spitzenverband 2021). 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 Ifosfamid, Pembrolizumab und Pemetrexed angeführt:

Diagnostik oder Prämedikation Ifosfamid

Ifosfamid soll gemäß Fachinformation in Kombination mit Mesna gegeben werden, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen (Stada 2021). Mesna wird bei Erwachsenen üblicherweise in einer Dosis von je 20 % der Oxazaphosphorin-Dosierung zu den Zeitpunkten Null (Gabe des Oxazaphosphorins), nach vier Stunden und nach acht Stunden i. v. appliziert (Baxter 2021).

Diagnostik oder Prämedikation Pembrolizumab

Vor der Anwendung von Pembrolizumab ist der Nachweis eines PD-L1 positiven Tumors notwendig (MSD 2022). Dieser erfolgt mittels eines immunhistochemischen Nachweisverfahrens (EBM 19321) und wird einmalig vor Beginn der Behandlung durchgeführt (KBV 2023).

Diagnostik oder Prämedikation Pemetrexed

Bei der Gabe von Pemetrexed muss gemäß Fachinformation eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid am Tag vor der Behandlung, am Tag der Pemetrexed-Gabe, sowie am Tag nach der Behandlung gegeben werden. Das Kortikosteroid muss einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entsprechen. Daneben müssen die Patientinnen täglich orale Gaben von Folsäure oder Multivitamine mit Folsäure (350 bis 1.000 µg) und Vitamin B12

1.000 µg i.m. in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis, sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus erhalten (Hikma Farmacêutica 2021).

Für die Prämedikation mit Dexamethason zweimal 4 mg täglich oral ist eine Packung mit 100 Tabletten à 4 mg zu 72,31 € erhältlich (PZN: 02214768). Mit einem GKV-Packungspreis von 72,31 € ergeben sich 1,45 € (72,31 €/100 Stück* zweimalige Gabe) pro Leistung (ratiopharm 2022).

Für die Einnahme von Folsäure 350 bis 1.000 µg täglich oral ist eine Packung à 100 Tabletten der Wirkstärke 400 µg zu 13,04 € (PZN: 1032982) sowie eine Packung à 60 Tabletten der Wirkstärke 1.000 µg zu 19,90 € (PZN: 04863324) erhältlich. Mit einem GKV-Packungspreis von 13,04 € bzw. von 19,90 € ergeben sich 0,13 € (13,04 €/100 Stück) bzw. 0,33 € (19,90 €/60 Stück) pro Leistung (Verla-Pharm 2021).

Für die Verabreichung von Vitamin B12 1.000 µg i.m. in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis, sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus ist eine Packung à 10 Infusionen in einer Wirkstärke von 1.000 µg zu 5,40 € erhältlich (PZN: 07146994). Mit einem GKV-Packungspreis von 5,40 € ergeben sich 0,54 € (5,40 €/10 Stück) pro Leistung (mibe 2022).

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 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	40,79 €
Begleittherapie mit Mesna (ca. 1.368 mg pro Ifosfamid Gabe)	20,82 €
Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	1,45 €
Folsäure: 350 - 1.000 µg/Tag	0,13 - 0,33 €
Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m	0,54 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (GKV-Spitzenverband 2021; KBV 2023; Lauer-Fischer 2023)	

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

Die Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern wurden 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 2021 entnommen (GKV-Spitzenverband 2021). In Teil 2 Ziffer 6 der Anlage 3 wird festgelegt, dass für die Herstellung einer Lösung mit zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig ist. Für die Herstellung einer Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist pro applikationsfertiger 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 15.02.2023.

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 (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
		Gesamt	1.234,05 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Population A: Therapie nach ärztlicher Maßgabe			
Ifosfamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	5.279,46 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Begleittherapie: Mesna (ca. 1.368 mg pro Ifosfamid Gabe)	1.357,02 €
		Gesamt	6.636,48 €
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4.223,57 €
		Gesamt	4.223,57 €
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4.223,57 €
		Gesamt	4.223,57 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.234,05 €
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	40,79 €
		Gesamt	1.274,84 €
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L.1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	1.407,86 €
		Prämedikation: Dexamethason 2x4 mg/Tag, oral	75,41 €
		Folsäure: 350 – 1.000 µg/Tag	47,60 € - 121,06 €
		Vitamin B12: 1.000 µg/Tag, i.m.	3,24 €
		Gesamt	1.534,10 € - 1.607,56 €
Topotecan (Topotecan Hexal)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2.430,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Gesamt	2.430,00 €
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	2.815,71 €
		Gesamt	2.815,71 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung
 Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; GKV-Spitzenverband 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; KBV 2023; Lauer-Fischer 2023; Sanofi 2023b; Stada 2021)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

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 Euro
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Cemiplimab (LIBTAYO®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression	81.444,88 €	0,00 €	1.234,05 €	82.678,93 €

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 Euro
	während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für: Therapie nach ärztlicher Maßgabe					
Ifosamid (IFO-cell®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	7.882,70 €	1.357,02 €	5.279,46 €	14.519,18 €
Irinotecan (Irinotecan HCL AqVida)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	21.865,06 €	0,00 €	4.223,57 €	26.088,64 €
Nab-Paclitaxel (Abraxane®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	58.569,99 €	0,00 €	4.223,57 €	62.793,56 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	93.411,84 €	40,79 €	1.234,05 €	94.686,68 €
Pemetrexed (PEMETREXED Ribosepharm 25 mg/ml K.H.Inf.L. 1000mg)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und	74.061,63 €	126,25 € - 199,71 €	1.407,86 €	75.595,73 € - 75.669,19 €

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 Euro
	Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie				
Topotecan (Topotecan Hexal®)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	6.391,80 €	0,00 €	2.430,00 €	8.821,80 €
Vinorelbin (vinorelbin axios)	Erwachsene Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie	5.680,17 €	0,00 €	2.815,71 €	8.495,88 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (AqVida 2022; Axio Novo 2019; BMS 2021; GKV-Spitzenverband 2021; Hexal 2021; Hikma Farmacêutica 2021; KBV 2023; Sanofi 2023a, 2023b; Stada 2021)					

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 als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie (Sanofi 2023b).

Die in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Recherchen zu epidemiologischen Daten zeigen, dass für Deutschland keine bundesweiten Daten zum rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinom mit Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie vorliegen. Damit stellen die dort genannten Patientinnenzahlen eine Annäherung der Zielpopulation dar. Die Anzahl der GKV-Patientinnen mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen bei der Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO®) besteht, beträgt 1.480 bis 4.108. Diese Einschätzung beruht auf den Angaben der Prävalenz im Abschnitt 3.2.3 und den Ausführungen in Abschnitt 3.2.4.

Mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Cemiplimab (LIBTAYO®) steht die erste immunonkologische Therapieoption zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung. Für die aktuell im AWG eingesetzten Wirkstoffe ist wenig Evidenz verfügbar. Eine exakte Übereinstimmung mit dem AWG von Cemiplimab (LIBTAYO®) liegt bei keinem der Wirkstoffe vor. Das heißt, das therapeutische Spektrum für Patientinnen im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium des Zervixkarzinoms wird durch Cemiplimab (LIBTAYO®) maßgeblich und bedeutend erweitert.

Kontraindikationen

Eine Behandlung mit Cemiplimab (LIBTAYO®) ist gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von LIBTAYO® (Cemiplimab) mit Stand März 2023 lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert (Sanofi 2023b). Im Abschnitt 3.4.1 des Dossiers finden sich genauere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sowie den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation. Zum Anteil der Patienten in der Indikation, die an einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cemiplimab (LIBTAYO®) leiden, liegen derzeit keine Daten vor. Eine datengestützte Berücksichtigung dieser Kontraindikationen in der Berechnung des Versorgungsanteils ist aus diesem Grund nicht möglich (Sanofi 2023b).

Therapieabbrüche

Bisher liegen noch keine Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor. In der Zulassungsstudie brachen insgesamt 249 Patientinnen (81,9 %) bei einer medianen Behandlungsdauer von 18,9 Monaten die Therapie mit Cemiplimab (LIBTAYO®) ab, 8,2 % davon aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Regeneron 2021).

Patienten- und Arztpräferenzen

Es gibt bisher noch keine Untersuchungen zu Patientenpräferenzen in Deutschland im Zusammenhang mit Cemiplimab (LIBTAYO®). Allerdings steht mit Cemiplimab

(LIBTAYO®) die erste und einzige zugelassene, zielgerichtete Therapie im AWG zur Verfügung. Das signifikante klinische Ansprechen mit schneller, tiefer und nachhaltiger Tumorreduktion sowie ein günstiges Sicherheitsprofil sprechen für den Einsatz von Cemiplimab (LIBTAYO®) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie. Eine Quantifizierung der Auswirkung auf den Versorgungsanteil kann jedoch mangels Daten zum jetzigen Zeitpunkt nicht erfolgen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine ambulante Anwendung von Cemiplimab (LIBTAYO®) kann mittels intravenöser Infusion durchgeführt werden. Mangels geeigneter Daten kann eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich derzeit 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 Patientin 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.

Für die Angaben der Dosierungen, des Verbrauchs sowie möglicher zusätzlicher GKV-Leistungen wurden die Fachinformationen der relevanten medikamentösen Therapien herangezogen (Hexal 2021; Sanofi 2023b; Stada 2021) oder Angaben aus der S3-Leitlinie für die Wirkstoffe im Off-label-Gebrauch (AWMF 2022). Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden zudem die Preise der medikamentösen Therapien aus der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15.02.2023 unter Berücksichtigung der geltenden Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen. 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. AqVida GmbH (AqVida) 2022. *Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: www.aqvida.de, abgerufen am: 06.03.2023.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom*. Langversion 2.2 - März 2022. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/zervixkarzinom/>, abgerufen am: 08.12.2022.
3. AxioNovo GmbH (Axio Novo) 2019. *Fachinformation vinorelbin axios V0520 Oktober 2019 vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*; Stand: Oktober 2019. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 06.03.2023.
4. Baxter Oncology GmbH (Baxter) 2021. *Fachinformation Uromitexan® 400 mg*; Stand: März 2021. Verfügbar unter: fachinfo.de, abgerufen am: 06.03.2023.
5. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS) 2021. *Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion*; Stand: April 2021. Verfügbar unter: www.bmsmedinfo.de, abgerufen am: 07.03.2022.
6. Du Bois D. und Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. *Nutrition*. 1989; 5(5):303-11; discussion 12-3.
7. GKV-Spitzenverband 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen*; Stand 15. Februar 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 15.03.2023.

8. Hexal AG (Hexal) 2021. *FACHINFORMATION Topotecan HEXAL® 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juli 2021*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 22.02.2023.
9. Hikma Farmacêutica 2021. *Fachinformation Pemetrexed Ribosepharm 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Juli 2021*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 06.03.2023.
10. 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: 22.02.2023.
11. Lauer-Fischer 2023. *LauerTAXE Preis- und Produktstände. Stand: 15.02.2023*. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe>, abgerufen am: 10.03.2023.
12. mibe GmbH Arzneimittel (mibe) 2022. *FACHINFORMATION Vitamin B12 1000 µg inject JENAPHARM®: Stand: November 2022*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 10.03.2023.
13. 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.
14. ratiopharm GmbH (ratiopharm) 2022. *FACHINFORMATION Dexamethason-ratiopharm® 4 mg/8 mg Tabletten: Stand: März 2022*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 10.03.2023.
15. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Regeneron) 2021. *Clinical Study Report: An Open-Label, Randomized, Phase 3 Clinical Trial of REGN2810 Versus Investigator's Choice Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Carcinoma - R2810-ONC-1676*. Data on file.
16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023a. *Eigene Berechnung der Jahrestherapiekosten*.
17. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023b. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.
18. STADAPHARM GmbH (Stada) 2021. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) IFO-cell® 2 g/- 5 g: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 06.03.2023.
19. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2017. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2017*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 03.03.2023.

20. Verla-Pharm Arzneimittel GmbH & Co. KG (Verla-Pharm) 2021. *Fachinformation Folverlan[®] 0,4 mg: Stand: Oktober 2021*. Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de, abgerufen am: 10.03.2023.

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, Art und Dauer der Anwendung

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 aus der Fachinformation

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 die Hyperthyreose wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Thyroiditis	Grad 3 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Symptomatische Behandlung einleiten
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn die Thyroiditis wieder Grad 0 bis 1 erreicht oder ansonsten klinisch stabil ist	
Hypophysitis	Grad 2 bis 4	LIBTAYO unterbrechen	Initialdosis von 1 bis 2 mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent, anschließend ausschleichend absetzen und Hormonersatztherapie, falls klinisch erforderlich
		Wiederaufnahme von LIBTAYO, wenn sich die Hypophysitis verbessert und bei Grad 0 bis 1 verbleibt, nachdem die Kortikosteroiddosis auf ≤ 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>ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs (<i>Upper Limit of Normal</i>).</p> <p>a: Siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation.</p> <p>b: Toxizitätsgrad sollte gemäß der aktuellen Version der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) eingestuft werden.</p>			

Patientenpass

Alle Ärzte, die LIBTAYO verschreiben, müssen mit dem Schulungsmaterial vertraut sein, die Patienten über den Patientenpass informieren und ihnen erklären, wie sie vorgehen müssen,

wenn bei ihnen Symptome immunvermittelter Nebenwirkungen und infusionsbedingte Reaktionen auftreten. Der Arzt wird jedem Patienten einen Patientenpass überreichen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Art der Anwendung

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

Andere Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig durch dieselbe Infusionsleitung verabreicht werden.

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter Cemiplimab wurden schwere und tödlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese immunvermittelten Reaktionen können jedes Organsystem betreffen. 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). Patienten sind auf Veränderungen der Nierenfunktion zu überwachen. Die Behandlung der Patienten erfolgt durch Anpassungen der Cemiplimab-Behandlung und Gabe von Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Andere tödlich und lebensbedrohlich verlaufende immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich paraneoplastischer Enzephalomyelitis, Meningitis, 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 bis 8 °C nicht länger als 24 Stunden ab dem Zeitpunkt der Zubereitung der Infusionslösung bis zum Ende der Infusion. Nicht einfrieren. Vor der Anwendung muss die verdünnte Lösung Raumtemperatur annehmen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Durchstechflasche

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

Nicht einfrieren.

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

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

Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I Ib des European Public Assessment Reports (EPAR) (Stand März 2023) übernommen (EMA 2023).

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 2023).

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 EPAR und dem Anhang IIb des EPAR für LIBTAYO® der EMA (Stand März 2023) übernommen (EMA 2022, 2023).

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
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> - <u>Verkaufsabgrenzung:</u> Cemiplimab wird nur auf eingeschränkte ärztliche Verordnung verschrieben und die Behandlung muss von Ärzten eingeleitet und überwacht werden, die über Erfahrungen in der Krebstherapie verfügen.	Keine
Fehlende Informationen		
Langzeit-Sicherheit	Nicht zutreffend.	Keine
Quelle: (EMA 2022)		

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 2023). 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 2022, 2023; 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) 2022. *Assessment Report Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No EMEA/H/C/004844/II/0026*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/libtayo-h-c-004844-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 13.12.2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Produktinformation Libtayo - EMEA/H/C/004844/II/0026*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230324158796/anx_158796_de.pdf, abgerufen am: 18.04.2023.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.

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 3-19 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 3-19 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

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 3-19, 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 3-19 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).

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: 22.02.2023.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2023. *Fachinformation LIBTAYO® 350 mg: Stand: März 2023*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 31.03.2023.