

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	18
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	54
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	122
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	140
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	147
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	149
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	150
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	153
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	153
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	156
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	161
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	161
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	166
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	176
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	177

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3–1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms.....	22
Tabelle 3–2: Symptome des Lungenkarzinoms	24
Tabelle 3–3: Untersuchungsmethoden des Lungenkarzinoms bei Erstdiagnose	25
Tabelle 3–4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach der 7. Auflage der UICC	26
Tabelle 3–5: T-Klassifikation (7. Auflage UICC)	26
Tabelle 3–6: N-Klassifikation (7. Auflage UICC).....	27
Tabelle 3–7: M-Klassifikation (7. Auflage UICC)	27
Tabelle 3–8: Subklassifikation des NSCLC Stadium IIIA N2 nach Robinson et al.	27
Tabelle 3–9: ECOG-Leistungsstatus (Allgemeinzustand des Patienten).....	28
Tabelle 3–10: Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO/IARC sowie prozentuale Anteile der histopathologischen Subtypen.....	29
Tabelle 3–11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland.....	36
Tabelle 3–12: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C44)	39
Tabelle 3–13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3–14: Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom.....	43
Tabelle 3–15: Anzahl der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom.....	44
Tabelle 3–16: Anzahl der Patienten im Stadium IV an Patienten mit NSCLC.....	45
Tabelle 3–17: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt.....	47
Tabelle 3–18: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen	48
Tabelle 3–19: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %).....	49
Tabelle 3–20: Anzahl der Patienten in der GKV	50
Tabelle 3–21: Ableitung der Zielpopulation	50
Tabelle 3–22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	52
Tabelle 3–23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3–24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3–25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77

Tabelle 3–26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3–27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient.....	94
Tabelle 3–28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Docetaxel.....	95
Tabelle 3–29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	96
Tabelle 3–30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin	97
Tabelle 3–31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	98
Tabelle 3–32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel	100
Tabelle 3–33: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	100
Tabelle 3–34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed	102
Tabelle 3–35: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	103
Tabelle 3–36: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Vinorelbin.....	104
Tabelle 3–37: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin.....	105
Tabelle 3–38: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Docetaxel.....	107
Tabelle 3–39: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	107
Tabelle 3–40: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin	109
Tabelle 3–41: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	109
Tabelle 3–42: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel	111
Tabelle 3–43: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	112
Tabelle 3–44: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed	114
Tabelle 3–45: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	114
Tabelle 3–46: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Vinorelbin.....	116

Tabelle 3–47: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin	116
Tabelle 3–48: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel	118
Tabelle 3–49: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nab-Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin.....	119
Tabelle 3–50: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient	120
Tabelle 3–51: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient	121
Tabelle 3–52: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	123
Tabelle 3–53: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	133
Tabelle 3–54: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	136
Tabelle 3–55: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	141
Tabelle 3–56: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung.....	160
Tabelle 3–57: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	162
Tabelle 3–58: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	166

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC.....	22
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011–2012.....	37
Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011–2012.	37
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BiB	Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung
BRAF	Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
Del 19	Deletionen im Exon 19
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
EML4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB-Familie	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue)
G1-L1-W1	<ul style="list-style-type: none"> • G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre • W1: langfristiger Wanderungssaldo 100.000
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IgG4	Humanes Immunglobulin vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinische Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e.V.
L858R	Substitution von Leucin (L) gegen Arginin (R) an Aminosäureposition 858 des EGFR-Proteins (Tyrosinkinase-Domäne) aufgrund einer Punktmutation im Exon 21
LDH	Laktatdehydrogenase
Max	Maximum
Min	Minimum
MwSt.	Mehrwertsteuer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Schwarz-Bartter-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TLK	Klinisches Tumorregister Lungenkarzinom
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Obere Normwert (Upper Limit of Normal)
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Pembrolizumab wurde bereits am 29.07.2016 für das folgende Anwendungsgebiet als Monotherapie zugelassen: „KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“¹ (1, 2). Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei Chemotherapie vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist bereits Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2016-08-15-D-251.

Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab sind nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen. Für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet² „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten im Krankheitsstadium IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)³

¹ Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut wie folgt angepasst: KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben.

² Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „Anwendungsgebiet“ auf „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ und der Begriff „Anwendungsbereich“ auf „Lungenkarzinom“ im weiteren Sinne, während sich der verwendete Begriff „Indikation“ auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut der Fachinformation bezieht.

³ Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet „MK-3475 ist angezeigt zur Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms“ (Schreiben vom 19. Dezember 2014) für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen eine Monotherapie mit Gefitinib oder Erlotinib als zVT vergeben. Im Zuge der EMA-Einreichung kam es zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes, wodurch KEYTRUDA[®] bei Patienten mit EGFR-positiven Tumormutationen nicht mehr angezeigt ist. Diese Patienten sind demzufolge nicht länger im Anwendungsgebiet und der Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten, daher werden Gefitinib und Erlotinib als zVT im vorliegenden Dossier nicht weiter adressiert. Mit dem Schreiben vom 25. Januar 2017 berücksichtigt der G BA

Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel⁴

und wählt eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) als zVT. Die platinbasierten Kombinationschemotherapien stellen für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet den Therapiestandard dar (3-7). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher gegen diesen Standard verglichen.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA-Beratung

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur zVT für Pembrolizumab hat am 12. Februar 2014 stattgefunden (Beratungsanforderung 2013-B-125). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 09. April 2014 festgehalten (8). Mit einem Schreiben vom 19. Dezember 2014 kam es von Seiten des G-BA zu einer Anpassung der zVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse (9). In diesem Schreiben bestimmte der G-BA für Pembrolizumab (MK-3475)

diese Änderung des Anwendungsgebiets und sieht Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen nicht länger als Teil des Anwendungsgebietes an. (siehe auch Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

⁴ Alternativ zu den platinbasierten Kombinationschemotherapien hat der G-BA eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin für Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 als zVT vergeben.

für die Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms, folgende zVT:

Gefitinib oder Erlotinib

(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

oder

- Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2:

Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

(nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

- Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Weiterhin erläutert der G-BA, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, „dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie“.

Im Zuge der EMA-Einreichung kam es zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „MK-3475 ist angezeigt zur Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms“ zu „KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS]≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.“ (1, 2).

Daraufhin passte der G-BA mit dem Schreiben vom 25. Januar 2017 die zVT folgendermaßen an (10):

Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁵ (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁵ (nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2:

- alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

Weiterhin erläutert der G-BA, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, „dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie“.

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Nachfolgend sind die Punkte aufgeführt, in denen sich das zugelassene Anwendungsgebiet⁶ von dem ursprünglich angefragten Anwendungsgebiet⁷ unterscheidet:

- Anwendung bei Patienten mit metastasierendem NSCLC (Die Anwendung bei „fortgeschrittenem“ NSCLC entfällt),
- Anwendung bei Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) (Es kam der Zusatz „TPS \geq 50 %“ hinzu)
- Anwendung nur bei Patienten ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

⁵ Die Kombinationschemotherapien aus Cisplatin oder Carboplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum stellen für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet den Therapiestandard dar (3-7). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird gegenüber diesen Therapiestandard (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) verglichen.

⁶ KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

⁷ MK-3475 ist angezeigt zur Erstlinientherapie von PD-L1-exprimierenden Formen des fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Das lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB) oder metastasierende (Stadium IV) NSCLC wird unter dem Begriff „fortgeschrittenes Lungenkarzinom“ zusammengefasst (11). Die Therapieempfehlungen für diese Patienten sind identisch (3-7). Innerhalb der Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkarzinom machen die Patienten im Stadium IV den prozentual größeren Anteil (76,6 %) aus (siehe auch Tabelle 3–17). Nach wie vor kann davon ausgegangen werden, dass sich die Patienten im palliativen Setting befinden ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Es bestehen weiterhin die gleichen Therapieempfehlungen. Die Einschränkung auf Patienten mit metastasierendem NSCLC hat daher keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT.

Auch der Zusatz „TPS \geq 50 %“ bezüglich der PD-L1 Expression hat keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT: Die Vergabe der zVT erfolgte für Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren im Allgemeinen und umfasst Patienten mit einer niedrigen PD-L1 Expression (TPS1-49 %) und Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression (TPS \geq 50 %) gleichermaßen. PD-L1 ist ein neuer prädiktiver Biomarker (siehe auch Abschnitt „Tumor PD-L1 Expression als Biomarker beim NSCLC“), der derzeit noch nicht in den Therapieempfehlungen berücksichtigt wird. Pembrolizumab ist die erste zugelassene Substanz, die bei NSCLC an diesen Biomarker geknüpft ist. Mit der Zulassung von Pembrolizumab für die Erstlinientherapie steht für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln.

Durch die Ergänzung „ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen“ werden in der Erstlinientherapie explizit Patienten mit EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationsstatus ausgeschlossen. Durch diesen Zusatz im Label kommen somit keine weiteren Therapieoptionen hinzu, es kommt lediglich zu einer weiteren Einschränkung der möglichen zVT. Gefitinib und Erlotinib (nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen) kommen nicht mehr als zVT in Betracht und werden daher in dem vorliegenden Dossier nicht weiter betrachtet.

Mit dem Schreiben vom 25. Januar 2017 geht der G-BA auf die Änderungen des Anwendungsgebietes ein und aktualisiert die zVT – eine zVT für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen wird nicht länger vergeben.

Wie bereits zuvor erwähnt entfiel im Zuge der EMA-Einreichung die Anwendung bei fortgeschrittenem NSCLC und es kam zu einer Einschränkung auf Patienten mit metastasierendem NSCLC. Diese Einschränkung hat jedoch keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT, da das lokal fortgeschrittene (Stadium IIIB) oder metastasierende (Stadium IV) NSCLC unter dem Begriff „fortgeschrittenes Lungenkarzinom“ zusammengefasst werden (11) und sich die Therapieempfehlungen für diese Patienten nicht unterscheiden (3-7). Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung besteht durch diese Einschränkung jedoch nur noch aus erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

In Deutschland ist derzeit keine gültige S3-Leitlinie verfügbar (12). Die aktuellen Therapieempfehlungen können der neusten Leitlinie der DGHO (5) entnommen werden, die mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien grundsätzlich übereinstimmen (3, 4, 6, 7). Als Standardtherapie in der Erstlinie wird bei Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (3-7). Die aktuelle Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) empfiehlt zudem bei Patienten mit PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) eine Therapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab (4), der Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung ist.

Bei den platinbasierten Kombinationschemotherapieregimen ist keines dem anderen deutlich überlegen (13, 14). In Deutschland sind Arzneimittel und Kombinationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Carboplatin nicht zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Für Carboplatin liegt ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Off-Label-Use vom 21.11.2006, in Kraft getreten am 23.03.2007 vor (15). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie haben (15). Diese Einschränkung wird von der Leitlinie der DGHO für Carboplatin im palliativen Setting nicht vorgenommen (5). Grundsätzlich spielen carboplatinbasierte Kombinationschemotherapien im Versorgungsalltag für Deutschland eine wichtige Rolle. So zeigt z. B. eine Interimsanalyse mit Datensätzen aus dem klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK) (Stand 31.01.2014), dass 53 % der analysierten NSCLC-Patienten im Stadium IV, die zu Beginn ihrer palliativen Erstlinienbehandlung rekrutiert worden sind, letztendlich mit einer carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie behandelt wurden (16). Diese Zahl deckt sich mit den Angaben aus einer deutschen, prospektiven Beobachtungsstudie in der die Häufigkeit von Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) in der täglichen klinischen Praxis untersucht wurde. Hier erhielten 56 % der Patienten in der Erstlinie eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie (17).

Fazit

Die platinbasierten Kombinationschemotherapien (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) sind für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet der Therapiestandard und stellen somit eine geeignete zVT dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige

Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (09. April 2014) (8), dem Schreiben vom G-BA bezüglich der Anpassung der zVT aufgrund einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse vom 19. Dezember 2014 (9) sowie vom 25. Januar 2017 (10), dem Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der AM-RL – Off-Label-Use vom 21.11.2006 (15), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de) sowie auf Therapieempfehlungen der aktuellen nationalen und aktueller internationaler Leitlinien. Die relevante nationale sowie die internationalen Leitlinien wurden mittels einer orientierenden Recherche auf Seiten von Fachgesellschaften identifiziert.

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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1475-84.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version I.2017. 2016.
5. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2016. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@view/html/index.html. Zugriff am: 12.01.2017.
6. Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;12(1):90-3.
7. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-125, MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 09.04.2014.
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, MK-3475 zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 19.12.2014.
10. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2013-B-125, Pembrolizumab zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Stand: 25.01.2017.
11. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2007;2(8):706-14.
12. AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [Gültigkeit abgelaufen]. 2017.

13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92-8.
14. de Castria TB, da Silva EM, Gois AF, Riera R. Cisplatin versus carboplatin in combination with third-generation drugs for advanced non-small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(8).
15. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use Vom 21. November 2006; *BAnz*. 2007, Nr. 57 (S. 3056). 2007. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboplatin_BAnz.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
16. Steffens CC, Tessen HW, Losem C, et al. Behandlungsrealität von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Bevacizumab Behandlung - Daten aus dem klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). 2014. URL: http://iomedico.org/wp2/wp-content/uploads/2015/05/TLK_DGHO_2014.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
17. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2010;68(2):273-7.

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.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Vorbehandlung. Das metastasierende NSCLC (Stadium IV) wird gemeinsam mit dem lokal fortgeschrittenen NSCLC (Stadium IIIB) unter dem Begriff „fortgeschrittenes Lungenkarzinom“ zusammengefasst (1). Daher bezieht sich die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung primär auf das NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB bis IV nach der Stadieneinteilung UICC [7. Auflage]) in der Erstlinientherapie im Allgemeinen. Da Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie für erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen zugelassen ist, liegt der Fokus auf der Erkrankung ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Definition/Grundlagen Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist ein epitheliales Malignom, das in erster Linie in der Lunge entsteht (2). Es gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen (3). Die Kodierung gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) lautet: C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (4).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (5). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (6). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumore besitzen z. B. die Fähigkeit dem Angriff des Immunsystems zu entgehen, so auch das Lungenkarzinom (NSCLC) (7). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine

besondere Rolle (7-9). Weitere Ausführungen dazu im Abschnitt „Tumor PD-L1 Expression“ sowie im Abschnitt „Tumor PD-L1 Expression als Biomarker beim NSCLC“.

Als Hauptrisikofaktor des Lungenkarzinoms ist seit langem das Rauchen bekannt. Weitere Risikofaktoren sind: kanzerogene Stoffe, darunter Asbest, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie Quarz- und Nickelstäube (10). Zudem natürliche bzw. berufsbedingte Radonbelastung oder die Belastung durch andere ionisierende Strahlungen sowie Luftschadstoffe, wie z. B. Dieselabgase. Des Weiteren gelten der Einfluss viraler Infektionen (humane Papillomviren; Epstein-Barr-Viren) oder genetischer Faktoren als Risikofaktoren (10). Genetische Faktoren spielen eher bei jüngeren Patienten eine Rolle, da diese Faktoren zu einer beschleunigten Akkumulation von Mutationen und damit zu einem erhöhten Krebsrisiko im jungen Alter führen können (11).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des Lungenkarzinoms

Weltweit zählt das Lungenkarzinom zu einer der häufigsten Krebserkrankungen (3). Für das Jahr 2016 wird in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen auf 55.300 geschätzt, hiervon 35.000 Männer und 20.300 Frauen (10). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten entwickeln sich bei Männern und Frauen gegenläufig. So stiegen sie bei den Frauen seit Ende der 1990er an und nahmen bei den Männern ab. Diese unterschiedliche Entwicklung kann auf veränderte Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden (10). Die relativen 5 Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom im Allgemeinen betragen bei Männern 16 % bzw. 21 % bei den Frauen. Das Erkrankungsalter lag im Jahr 2012 im Mittel zwischen 69 Jahren für Frauen und 70 Jahren für Männer (10).

Insgesamt zählt das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen (10). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patienten im Stadium I z. B. beträgt 71,5 %, im Stadium II 40,7 %, im Stadium III 13,8 % und im Stadium IV lediglich 4,3 % (12) (siehe Abbildung 3-1).

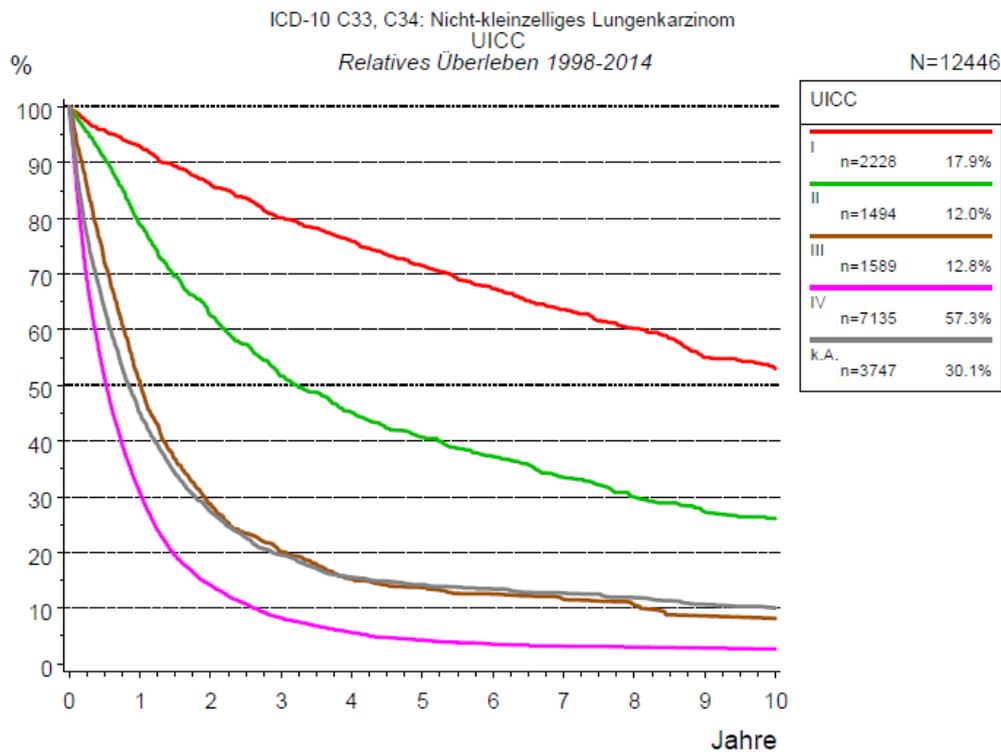


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC

Quelle: (12) (14.447 von 16.193 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2014 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 12.446 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 3.747 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC [23.1 % von 16.193 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=12.446])

Klinische Symptome beim Lungenkarzinom

Im frühen Stadium des Lungenkarzinoms sind oftmals keine Symptome erkennbar (3). Das häufigste initiale Symptom, das bei Lungenkarzinom-Patienten berichtet wird, ist Husten. Weitere häufig auftretende, initiale Symptome sind Atemnot (Dyspnoe), Brustschmerz, Bluthusten (Hämoptyse) sowie Knochenschmerzen (siehe Tabelle 3–1) (13).

Tabelle 3–1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms

Symptom	Häufigkeit (%)
Husten	8-75
Gewichtsverlust	0-68
Atemnot (Dyspnoe)	3-60
Brustschmerzen	20-49
Bluthusten (Hämoptyse)	6-35
Knochenschmerzen	6-25
Trommelschlegelfinger	0-20
Fieber	0-20

Symptom	Häufigkeit (%)
Schwächegefühl	0-10
Vena-cava-superior-Syndrom (obere Einflusstauung)	0-4
Schluckstörung (Dysphagie)	0-2
Keuchen und Stridor	0-2

Quelle: (13)

Bei den Symptomen wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten sowie allgemeinen Symptomen unterschieden (3). Unter den lokal tumorbedingten Symptomen versteht man solche, die direkt vom Primärtumor ausgehen. Zu diesen zählen z. B. Husten, Bluthusten (Hämoptyse), Atemnot (Dyspnoe) oder Brustschmerzen (siehe Tabelle 3–2). Nur eine Minderheit der Patienten weist bei Diagnose lokal tumorbedingte Symptome auf. Die meisten Patienten zeigen unspezifische, systemische Symptome wie Appetitlosigkeit (Anorexie), Gewichtsverlust und Erschöpfung (Fatigue) oder weisen Symptome auf, die für Metastasen spezifisch sind (13). Beim NSCLC können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Häufig zu finden sind diese in den Lymphknoten, der ipsi- oder kontralateralen Lunge, dem Skelett, der Leber, der Nebenniere und dem zentralen Nervensystem (3). Zu klassischen metastasenbedingten Symptomen zählen daher Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Knochenschmerzen, Gelbsucht oder Schwindel (siehe Tabelle 3–2).

Tabelle 3–2: Symptome des Lungenkarzinoms

Ursache	Symptom
Lokal tumorbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Husten • Atemnot (Dyspnoe) • Brustschmerzen • Bluthusten (Hämoptysen) • Blutig tingiertes Sputum beim Husten • Obere Einflusstauung (Vena cava superior Syndrom) • Schluckstörungen (Dysphagie) • krankhafte Atemgeräusche (Stridor) • Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens) • Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis) • Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)
Metastasenbedingt	<ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen • Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle • Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) • Gelbsucht (Ikterus)
Allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • Gewichtsverlust • Fieber • Nachtschweiß • Schwäche • paraneoplastische Syndrome (häufiger bei Patienten mit SCLC) <ul style="list-style-type: none"> • autoimmun (Kollagenosen) • endokrin • hämatologisch einschließlich Gerinnung • kutan, z. B. Dermatomyositis • metabolisch, z. B. SIADH mit Hyponatriämie • neurologisch, z. B. Lambert-Eaton Syndrom, Anti-Hu Syndrom • ossär, z. B. hypertrophe Osteoarthropathie (Pierre-Marie-Bamberger Syndrom) • renal
SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; SIADH: Schwarz-Bartter-Syndrom	

Quelle: (3)

Diagnose des Lungenkarzinoms

Bisher gibt es keine etablierte Maßnahme zur Früherkennung des Lungenkarzinoms (10). Lediglich intensive Raucher und Ex-Raucher werden hierzu in Studien aufgenommen (3). Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird dieses zunächst mittels klinischer und/oder bildgebender Verfahren bestätigt (siehe Tabelle 3–3).

Tabelle 3–3: Untersuchungsmethoden des Lungenkarzinoms bei Erstdiagnose

Untersuchung	Empfehlung
Labor	Blutbild, Elektrolyte, Nierenparameter, Leberparameter, LDH, Gerinnung
Computertomografie Thorax/Oberbauch mit Kontrastmittel	Methode der ersten Wahl
Magnetresonanztomografie Thorax/Oberbauch mit Kontrastmittel	Alternative zur Computertomografie, falls die Computertomografie nicht durchführbar ist
Bronchoskopie mit Biopsie ^a	Bei bildgebendem Verdacht und zugänglicher Raumforderung
transthorakale Biopsie	Bei bildgebendem Verdacht und peripherem Rundherd
a: Alternative bei peripheren Raumforderungen: Bürste, Nadel o. a.	
LDH: Laktatdehydrogenase	

Quelle: (3)

Nach der sicheren Diagnose und der pathologischen Differenzierung (siehe auch Abschnitt „Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms“) des primären Lungenkarzinoms erfolgt eine gezielte Diagnostik der Ausbreitung des Tumors (Stadieneinteilung [Staging]) (3). Ziel der Stadieneinteilung ist die Unterteilung in Patienten mit lokal-regionaler Erkrankung und Patienten mit Metastasen (14).

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Die Stadieneinteilung bzw. Klassifikation der Lungenkarzinom-Patienten erfolgt auf Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der UICC-Kriterien (15). Beim NSCLC kann zudem zusätzlich Robinson et al. herangezogen werden (16). Seit Januar 2017 ist eine neue Version der TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien gültig (8. Auflage). Die Empfehlungen der nationalen sowie internationaler Leitlinien beziehen sich jedoch noch auf die bis Ende 2016 gültige 7. Auflage der UICC-Kriterien, die der Tabelle 3–4, Tabelle 3–5, Tabelle 3–6 und Tabelle 3–7 entnommen werden können.

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie (3, 17). So sind z. B. NSCLC-Patienten in frühen Stadien (Stadium I und II) und ein Teil der Patienten in mittleren Stadien operabel (resezierbar) und haben einen kurativen Therapieanspruch (3). Dagegen gelten Patienten ab dem Stadium IIIB und dem Stadium IV als nicht resezierbar. Für die Mehrzahl dieser Patienten ist die Therapie palliativ und hat das Ziel Symptome zu lindern und die Überlebenszeit zu verlängern (3).

Die Gruppe der NSCLC-Patienten im Stadium III ist sehr heterogen und die Wahl der Therapie unterscheidet sich daher innerhalb dieser Gruppe (3). Für das Stadium IIIA wurde von Robinson et al. (16) eine Subklassifikation entwickelt (siehe Tabelle 3–8), welche eine am Rezidivrisiko adaptierte Therapie für Patienten im Stadium IIIA (N2) ermöglicht (3). NSCLC-Patienten gelten bis zum Stadium IIIA unilevel als operabel (15, 16, 18-22).

Tabelle 3–4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach der 7. Auflage der UICC

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1a/b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a/b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a/b	N2	M0
	T2a/b	N2	M0
	T3	N1/2	M0
	T4	N0/1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	jedes T	N3	M0
IV	jedes T	jedes N	M1a
	jedes T	jedes N	M1b

Quelle: (3, 15)

Tabelle 3–5: T-Klassifikation (7. Auflage UICC)

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Carcinoma in situ.
T1	<3 cm a: <2 cm b: >2 cm <3 cm	Umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, Hauptbronchus nicht beteiligt.
T2	>3 cm <7 cm a: >3 cm <5 cm b: >5 cm <7 cm	Oder: - Infiltration des Hauptbronchus <u>oder</u> - Infiltration der viszeralen Pleura <u>oder</u> - Tumorbedingte partielle Atelektase.
T3	>7 cm	Oder: - Infiltration von Zwerchfell, Nervus phrenicus, mediastinaler Pleura <u>oder</u> parietalem Perikard. - Tumor im Hauptbronchus <2 cm distal der Karina, aber ohne Beteiligung der Karina. - Tumor-assoziierte komplette Atelektase oder obstruktive Pneumonie. - Zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen.

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
T4	Jede Größe	Mit: - Infiltration von Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Nervus recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper oder Karina. Zusätzlicher Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lungenlappen.

Quelle: (3, 15)

Tabelle 3–6: N-Klassifikation (7. Auflage UICC)

N-Klassifikation	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N0	Keine Lymphknotenmetastasen.
N1	Metastase in ipsilateralen, peribronchialen und/oder ipsilateralen hilären Lymphknoten und/oder intrapulmonalen Lymphknoten.
N2	Metastase in ipsilateralen mediastinalen und/oder subkarinalen Lymphknoten.
N3	Metastase in kontralateralen, mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclaviculären Lymphknoten.

Quelle: (3, 15)

Tabelle 3–7: M-Klassifikation (7. Auflage UICC)

M-Klassifikation	Art der Fernmetastasierung
M0	Keine Fernmetastasen.
M1	Fernmetastasen
M1a	- Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen - Pleura mit knoten Befall - Maligner Pleuraerguss - Maligner Perikarderguss
M1b	Fernmetastasen

Quelle: (3, 15)

Tabelle 3–8: Subklassifikation des NSCLC Stadium IIIA N2 nach Robinson et al.

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat.
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation.
IIIA ₃ *	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie).

Stadium	Beschreibung
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten >2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten.
* Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium sinnvoll	
PET: Positronen-Emissions-Tomographie	

Quelle: (3, 16)

Neben dem Krankheitsstadium wird bei der Wahl der Therapie zudem der Allgemeinzustand berücksichtigt (3). Ein gängiges Instrument für die Abschätzung des Allgemeinzustands ist der ECOG-Leistungsstatus. Hierbei werden fünf Leistungsstufen unterschieden (ECOG 0–5; siehe Tabelle 3–9). Ein ECOG von 0 entspricht einem guten Allgemeinzustand. Der Patient kann normal und uneingeschränkt aktiv sein, wie vor der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 1 sind bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt, aber gehfähig und leichte körperliche Arbeit ist möglich. Patienten mit einem ECOG von 4 dagegen sind komplett pflegebedürftig und unfähig sich selbst zu versorgen (23).

Tabelle 3–9: ECOG-Leistungsstatus (Allgemeinzustand des Patienten)

ECOG-Leistungsstatus	Beschreibung
0	Uneingeschränkt aktiv, fähig alle Aktivitäten uneingeschränkt wie vor der Erkrankung durchzuführen.
1	Eingeschränkt bei körperlich anstrengender Arbeit, aber gehfähig und in der Lage, Arbeit zu verrichten, die leicht ist oder im Sitzen durchgeführt werden kann, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit.
2	Gehfähig, in der Lage sich selbst zu versorgen, aber arbeitsunfähig. Mehr als 50 % der Wachzeit wird außerhalb des Bettes verbracht.
3	Selbstversorgung ist nur begrenzt möglich. Mehr als 50 % der Wachzeit wird im Bett oder in einem Stuhl verbracht.
4	Komplett pflegebedürftig und unfähig, sich selbst zu versorgen. Vollständig an Bett oder Stuhl gebunden.
5	Tod
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	

Quelle: (23)

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie ist die Histologie des Lungenkarzinoms. Die aktuelle Klassifikation der WHO unterteilt in die folgenden histopathologischen Subtypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom sowie neuroendokrine Tumore. Die Gruppe der neuroendokrinen Tumore ist neu – ihr Spektrum ist

breit und reicht von relativ indolenten Formen bis hin zu den aggressiven kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) (3). Bei therapieorientierten Leitlinien wie z. B. der Leitlinie der DGHO wird zwischen kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) und dem NSCLC unterschieden. Beide Lungenkarzinomformen unterscheiden sich grundlegend in ihren Therapieansätzen (3, 17). Zum NSCLC gehören das Plattenepithelkarzinom sowie das Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und bestimmte Subtypen neuroendokriner Tumore (Karzinoid, großzelliges neuroendokrines Karzinom), die wiederum unter dem Begriff Nicht-Plattenepithelkarzinom zusammengefasst werden (3) (siehe Tabelle 3–10).

In Deutschland macht mit ca. 80,8 %–82,0 % der Fälle das NSCLC den größten Anteil der Lungenkrebsereignisse aus (24-26). Hiervon weisen ca. 21,8 % der NSCLC-Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf und ca. 76,3 % ein Nicht-Plattenepithelkarzinom (10, 26) (siehe auch Tabelle 3–10). Innerhalb der Gruppe der Nicht-Plattenepithelkarzinome ist das Adenokarzinom mit ca. 67 % die größte Gruppe (10).

Tabelle 3–10: Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO/IARC sowie prozentuale Anteile der histopathologischen Subtypen

Phänotyp	Anteil der Lungenkarzinompatienten je Phänotyp (%)	Histopathologischer Subtyp		Anteil der Lungenkarzinompatienten je Subtyp (%)
SCLC	ca. 18,6 (18,0-19,2) (24-26)			
NSCLC	ca. 81,4 (80,8-82,0) (24-26)	Plattenepithelkarzinom		ca. 21,8 (19,2-24,4) (27, 28)
		Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	ca. 76,3 (72,2-80,3) (27, 28)
			Großzelliges Karzinom	
		Neuroendokrine Tumore (Karzinoid, großzelliges neuroendokrines Karzinom)		
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quelle: Histologische Klassifikation modifiziert nach (3, 14)

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Neben der histologischen Klassifikation hat sich beim NSCLC die molekular-pathologische Klassifikation etabliert (3, 29, 30), die eine Unterteilung in molekulare Subtypen ermöglicht. EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen spielen hierbei eine wichtige Rolle.

Das EGFR- und ALK-Gen gehören zu den sog. Onkogenen, welche im mutierten Zustand das Wachstum des Tumors fördern (31). Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen (32) und bestimmte Onkogene sind charakteristisch für den jeweiligen Subtyp. So

treten z. B. EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen häufiger bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen (Adenokarzinom) auf (33).

Beim EGFR-mutierten NSCLC treten meistens die folgenden zwei aktivierenden Mutationen auf: die Deletion ohne Rasterverschiebung im Exon 19 (Del 19) sowie eine Punktmutation im Exon 21, die zu einer Substitution von Leucin durch Arginin an Position 858 führt (L858R) (34). Insgesamt weisen ca. 15,4 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV eine EGFR-Mutation auf (28). Bei der ALK-Mutation handelt es sich um eine Inversion auf Chromosom 2, durch die das ALK-Gen mit einem anderen Gen, meist dem EML4-Gen, fusioniert (35). ALK-Translokationen kommen bei ca. 9,1 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV vor (siehe auch Tabelle 3–18) (36).

Die molekular-pathologische Klassifikation hat neue Ansatzpunkte für die Therapie des NSCLC ermöglicht (zielgerichtete Therapie). Zu diesen zielgerichteten Therapieansätzen gehören in der Erstlinienbehandlung derzeit die gegen den EGFR gerichteten Proteinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib, Nectinimumab sowie Osimertinib (mit der TKI Resistenz-Mutation T790), der ErbB-Familien Blocker Afatinib sowie der Proteinkinase-Inhibitor Crizotinib, der gegen die ALK-Rezeptor-Tyrosinkinase, ihre onkogenen Varianten sowie gegen die Tyrosinkinase ROS1 gerichtet ist. Abgesehen von den zielgerichteten Therapieansätzen werden weitere neue Therapieansätze für das NSCLC aktuell durch Fortschritte im Gebiet der Immunonkologie erreicht.

Tumor PD-L1 Expression

Auf der Suche nach neuen effektiven Therapieoptionen beim Lungenkarzinom kommt der Inhibierung der Bindung von PD-L1 an PD-1 eine besondere Bedeutung zu (37):

PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (38, 39). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (7), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (40, 41). PD-1 und PD-L1/PD-L2 zählen zu den so genannten „Immun-Checkpoints“ (42, 43). Dabei handelt es sich um Signalwege – bestehend aus Rezeptoren und Ihren Liganden – die physiologisch die Regulation des Ausmaßes und die Dauer der Immunreaktion zum Ziel haben, indem sie für die Regulation aktivierter T-Zellen verantwortlich sind. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell Aktivität (38, 39).

Generell unterliegt die Aktivierung von T-Zellen einer strengen endogenen Regulation. Unkontrollierte, überschießende Aktivität könnte dazu führen, dass sich das Immunsystem gegen körpereigene Zellen und Gewebe richtet (Autoimmunität) und somit zu einer Schädigung des Organismus führen könnte (44). Das Immunsystem besitzt Mechanismen, durch die es „körperfremd“ und „körpereigen“ unterscheiden kann. Tumorzellen tragen oft Oberflächenmoleküle (Antigene), die sich nicht auf körpereigenen Zellen finden. Das Immunsystem erkennt die Antigene als körperfremd und greift sie an (45). Trotz der sehr wirksamen Mechanismen des Immunsystems zur Zerstörung von Tumorzellen verfügen viele Tumoren über so genannte „Escape“ Mechanismen, um dem Angriff des Immunsystems zu

entgehen, indem sie sich physiologische Mechanismen wie die der Immun-Checkpoints zu eigen machen (46). Neuere Studienergebnisse identifizieren den oben beschriebenen PD-1 Checkpoint-Signalweg bei humanen Tumoren als einen kritischen Mechanismus zur Inhibierung der anti-tumoralen T-Zell Aktivität (38). Tumore, insbesondere das NSCLC, überexprimieren PD-L1 auf Ihrer Oberfläche (46-48) und entgehen so der anti-tumoralen Immunantwort. Durch die Expression von PD-L1, aber auch von PD-L2, ist der Tumor in der Lage, die Immunreaktion über den PD-1 Checkpoint-Signalweg zu hemmen, da PD-L1 und PD-L2 an die PD-1 Rezeptoren der T-Zellen binden und so die T-Zelle inaktivieren (49-51). Bei ca. 66 % der NSCLC-Tumoren kann z. B. eine PD-L1 Expression nachgewiesen werden (52).

Tumor PD-L1 Expression als Biomarker beim NSCLC

Der PD-1/PD-L1 Checkpoint-Signalweg kann mittels monoklonaler Antikörper gegen PD-1 oder PD-L1 inhibiert werden. Solche Antikörper werden zu der Gruppe der Immun-Checkpoint-Inhibitoren gezählt (37). Bei Anwendung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren, aber auch bereits bei zielgerichteten Therapien des NSCLC, spielen Biomarker eine zentrale Rolle für die Wahl der Behandlung. Biomarker helfen, die Patienten zu identifizieren, die von der Therapie profitieren können sowie dem Patienten unwirksame Therapien zu ersparen als auch die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern (8, 37).

Bei vielen Tumorentitäten führt die PD-L1 Expression auf den Tumorzellen zu einer schlechteren Prognose (38, 48).

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1 Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC). Angegeben wird der Anteil (Proportion) von positiv PD-L1 gefärbten Tumorzellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen in Prozent (Tumor Proportion Score [TPS]).

Die IHC kann an archiviertem (Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe [FFPE]) oder frischem Tumorgewebe durchgeführt werden (53, 54). Das Alter der Probe hat keinen Einfluss auf die Stabilität der PD-L1 Expression (55). Ähnliches gilt für eine mögliche Veränderung der PD-L1 Expression beim NSCLC durch Vorbehandlungen (Chemotherapie; TKI). So konnte in einer aktuellen Untersuchung zu Pembrolizumab demonstriert werden, dass die PD-L1 Expression bei therapie-naiven Patienten sowie bereits teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten vergleichbar war (52, 53).

Für das NSCLC befinden sich verschiedene Wirkstoffe gegen PD-1 bzw. PD-L1 in fortgeschrittenen klinischen Studien oder sind bereits zugelassen. Für alle Wirkstoffe wird der prädiktive Wert von PD-L1 mittels Immunhistochemie untersucht. Entsprechend gibt es für jede Substanz verschiedene Beurteilungskriterien für die PD-L1 Positivität (sog. Cut-Off's in Prozent) einer Tumorprobe und entsprechend verschiedene Primärantikörper gegen PD-L1. Bei NSCLC wurde in vielen Studien für die Unterscheidung „negativ“ und „positiv“ jeweils ein Cut-Off von 1 % gefärbte Tumorzellen verwendet, „positiv“ wird je nach Studie weiter subklassifiziert (37, 53, 56-58).

Für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) liegen prospektiv erhobene und publizierte Daten für den prädiktiven Wert von PD-L1 beim fortgeschrittenem NSCLC vor (53): In der multizentrischen KEYNOTE 001 Phase-I-Studie wurden neben Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Pembrolizumab bei NSCLC-Patienten die Ausprägungen der PD-L1 Expression definiert und für die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab validiert. In der KEYNOTE 010 Studie konnte die klinische Wirksamkeit bei PD-L1 positiven, vorbehandelten Patienten bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden (59). Dies konnte aktuell mit den Daten der KEYNOTE 024 Studie auch für nicht vorbehandelte Patienten mit metastasierendem NSCLC bestätigt werden.

Fazit:

Die tumorale PD-L1 Expression beim NSCLC eignet sich als Biomarker: Mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 und KEYNOTE 024 konnte gezeigt werden, dass die tumorale PD-L1 Expression einen prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (53, 59, 60).

Zielpopulation

Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie sind nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab als Monotherapie nur bei Patienten mit metastasierendem NSCLC eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore (TPS \geq 50 %) sowie keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Des Weiteren umfasst das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab sowohl NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie als auch Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie, da gemäß Fachinformation keine Einschränkungen bezüglich der Histologie bestehen.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Die Prognose bei NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem Stadium ist sehr ungünstig (12). Bei diesen Patienten hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion tumorbedingter Symptome (3). In den letzten Jahren hat die Differenzierung nach histologischen und genetischen Markern an Bedeutung gewonnen, so dass die Auswahl der Substanz, die für die Therapie eingesetzt werden können, durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie die vorliegenden molekularpathologischen Alterationen (EGFR-Mutationsstatus, ALK/ROS1-Mutationsstatus) bestimmt wird (3). Trotz der Erfolge, die durch die derzeit verfügbaren Therapien erreicht werden konnten, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für das fortgeschrittene NSCLC im rezidivierten/refraktären Setting als auch in der Erstlinie (61).

Als Standardtherapie in der Erstlinie wird bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus von der Leitlinie der DGHO sowie von internationalen Leitlinien eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed, Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (3, 29, 30, 62, 63). Carboplatin verfügt in Deutschland über keine Zulassung für die Therapie des NSCLC in der Erstlinie, wird aber dennoch von der Leitlinie der DGHO empfohlen (3). Für Carboplatin liegt ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der AM-RL – Off-Label-Use vom 21.11.2006, in Kraft getreten am 23.03.2007 vor (64). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie haben (64). Diese Einschränkung wird von der Leitlinie der DGHO für Carboplatin im palliativen Setting nicht vorgenommen (3). Entsprechend der Leitlinie der DGHO soll sich die Wahl der Substanz nach Allgemeinzustand (z. B. ECOG-Leistungsstatus), Alter und Komorbiditäten richten (3). Carboplatin wird allgemein als die besser verträgliche Substanz im Vergleich zu Cisplatin beschrieben. Aus diesem Grund empfehlen beispielsweise die aktuellen Therapieempfehlungen der ESMO (30) den Einsatz von Carboplatin-Kombinationen bei Patienten <70 Jahre und ECOG-Leistungsstatus 2 oder >70 Jahre und ECOG-Leistungsstatus 0-2 (30). Die Empfehlungen für die Wahl von Carboplatin im Vergleich zu Cisplatin bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, höherem Alter sowie vorhandenen Komorbiditäten wurden durch die Daten aus der FRAME Beobachtungsstudie bestätigt (65). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Entscheidung der Behandler für Cisplatin bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand getroffen wurde. Im Umkehrschluss kann daher angenommen werden, dass Carboplatin entsprechend der Empfehlungen für Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand, höherem Alter sowie vorhandenen Komorbiditäten eingesetzt wird. Für den Versorgungsalltag von Deutschland spielen carboplatinbasierte Kombinationschemotherapien grundsätzlich eine wichtige Rolle, so wird in Deutschland eine carboplatinbasierte Kombinationschemotherapie bei ca. 53 %–56 % der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem NSCLC gegeben (66, 67).

Das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie ist in den fortgeschrittenen Stadien generell von kurzer Dauer und bereits nach 4-6 Monaten tritt häufig eine Progression der Erkrankung ein (68). Die mediane Gesamtüberlebenszeit unter der Gabe einer platinbasierten Chemotherapie beträgt lediglich ca. 8-10 Monate (69-74). So wurden beispielsweise in der ECOG E1594 Studie, welche vier verschiedene platinbasierte Kombinationschemotherapien prüfte (Gemcitabin/Cisplatin; Docetaxel/Cisplatin; Paclitaxel/Carboplatin und Paclitaxel/Cisplatin), für Patienten mit plattenepitheliale NSCLC über alle Kombinationstherapien hinweg ein medianes Gesamtüberleben von 8,1 Monaten (95 % Konfidenzintervall (KI) [7,1; 9,5]) erreicht und für Patienten mit nicht-plattenepitheliale NSCLC ein medianes Gesamtüberleben von 8,3 Monaten (95 % KI [7,5; 9,0]) (Adenokarzinom) bzw. 7,4 Monaten (95 % KI [6,1; 9,7]) (Großzelliges Karzinom) (69, 70).

Für einen Teil der NSCLC Patienten – Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom – konnte durch die Zulassung des Antifolats Pemetrexed (in Kombination mit Cisplatin) und des anti-VEGF Antikörpers Bevacizumab (in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie) das mediane Gesamtüberleben verbessert werden. Bei diesen Patienten kann ein medianes Gesamtüberleben von bis zu 12 Monaten erzielt werden (75-77).

Im klinischen Alltag stehen somit zurzeit zwei verschiedene Wirkansätze für die Behandlung von Patienten mit metastasierendem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus in der Erstlinie zur Verfügung: I) Chemotherapien sowie II) Antikörper. Für detailliertere Ausführungen zu den gegenwärtigen Therapieoptionen für das metastasierende NSCLC ohne Vorbehandlung für erwachsene Patienten im Allgemeinen, siehe Modul 2.

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus sind die platinbasierten Kombinationschemotherapien, trotz vergleichsweise geringer Überlebenszeiten, weiterhin der Therapiestandard. Da in der Gruppe der Antikörper für die Erstlinienbehandlung bisher lediglich Bevacizumab zugelassen ist, dessen Einsatz auf eine Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie und Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom beschränkt ist (78). Somit besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für nicht vorbehandelte NSCLC-Patienten.

Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidity) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sowie ein spezifischer Einsatz durch Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker.

Mit **Pembrolizumab** können alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Erstlinie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC (Stadium IV) erfüllt werden. Mit Pembrolizumab steht erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln. Die dargestellten Daten in Modul 4A dieses Dokuments belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie bei erwachsenen

Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung eine im Vergleich zum Therapiestandard (platinbasierte Kombinationschemotherapie [Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum]) wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt. Aus den vorgelegten Analysen der Zulassungsstudie KEYNOTE 024 zeigt sich ein „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich gegenüber platinbasierten Kombinationschemotherapien bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung“. In den USA wurde von der NCCN Pembrolizumab bereits in die Therapieempfehlungen für die Erstlinie aufgenommen (29).

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Epidemiologische Daten zu metastasierendem NSCLC (Stadium IV) liegen bundesweit für Deutschland nicht vor. Den umfassendsten Überblick zur Prävalenz und Inzidenz von Lungenkarzinom im Allgemeinen (ICD-10: C33 „Bösartige Neubildung der Trachea“ und C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“) bieten die Publikationen des RKI (10, 79). Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu den Sterberaten stützen sich daher vorwiegend auf Angaben des RKI (10, 79, 80). Grundsätzlich kann dabei eher von einer Überschätzung der Zahlen ausgegangen werden, da unter ICD-10 C33 und C34 auch Diagnosen mit SCLC kodiert sein können.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Das Lungenkarzinom ist bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (10). Für beide Geschlechter zusammen lag im Jahr 2012 die Zahl der Neuerkrankungen bei 52.520, bei den Männern waren es 34.490 und den Frauen 18.030. Dies entspricht einer jährlichen rohen Erkrankungsrate von 87,8 Fällen pro 100.000 Personen bei den Männern und 43,9 Fällen pro 100.000 Frauen. Die Prognose des RKI für das Jahr 2016 geht von 35.000 neuerkrankten Männern und 20.300 neuerkrankten Frauen aus (Gesamt: 55.300) (10). Für das Jahr 2017 kann von einer geschätzten rohen Erkrankungsrate von 87,5 Fällen pro 100.000 Personen bei den Männern und von 50,9 Fällen pro 100.000 Frauen ausgegangen werden (siehe auch Abschnitt Schätzung der rohen Inzidenzrate- und 5-Jahres-

Prävalenz 2017–2022). Tabelle 3–11 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland.

Tabelle 3–11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	35.270	17.710	34.490	18.030	35.000	20.300
Rohe Erkrankungsrate ^a	90,0	43,1	87,8	43,9	87,5	49,1
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	61,3	27,4	59,1	27,7	56,0	30,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	70	68	70	69	–	–
Sterbefälle	29.653	14.291	29.713	14.752	–	–
Rohe Sterberate ^a	75,7	34,8	75,6	35,9	–	–
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	50,6	20,9	49,8	21,3	–	–
5-Jahres-Prävalenz	49.600	28.700	49.000	29.200	–	–
	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren			
Absolute Überlebensrate ^d (2011-2012) ^e	14 (12–16)	19 (14–24)	9 (7–11)	13 (9–17)	–	–
Relative Überlebensrate ^f (2011-2012) ^e	16 (14–19)	21 (16–26)	12 (10–15)	16 (11–22)	–	–

a: Je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
c: Median
d: Die absolute Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben (10).
e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
f: Die relative Überlebensraten bilden die krebbedingte Sterblichkeit ab, indem der Quotient aus dem absoluten Überleben der Krebspatienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet wird (10).

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (10)

Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen an (siehe Abbildung 3-2). Das mittlere Erkrankungsalter lag im Jahr 2012 bei den Männern bei 70 Jahren und bei den Frauen bei 69 Jahren (siehe Tabelle 3–11).

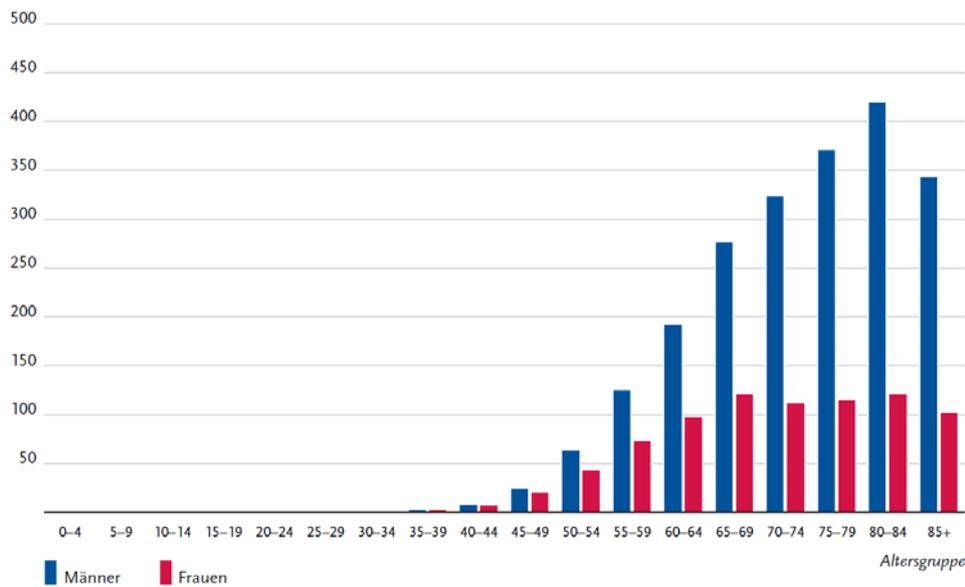


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate(n) (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011–2012.

Quelle: (10)

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Deutschland bei Männern bei 16 % und bei Frauen bei 21 % (siehe auch Tabelle 3–11 sowie Abbildung 3-3). Diese Zahlen spiegeln die schlechte Prognose für die an Lungenkrebs erkrankten Patienten wider. Die rohe Sterberate lag im Jahr 2012 bei den Männern bei 75,6 Fällen pro 100.000 Personen sowie 35,9 Fällen pro 100.000 bei den Frauen (siehe auch Tabelle 3–11) (10).

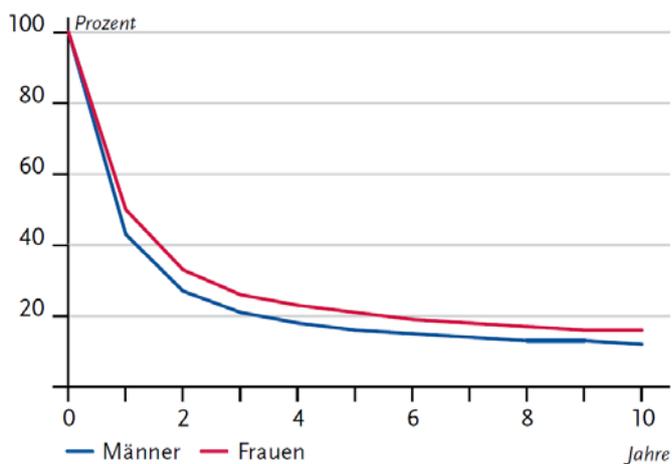


Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011–2012.

Quelle: (10)

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Im Jahr 2012 betrug in Deutschland die 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom bei den Männern 49.000 und bei den Frauen 29.200 (siehe auch Tabelle 3–11). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 78.200. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2012) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind (10).

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 Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre (2017–2022) wird wie folgt vorgegangen:

Zunächst werden die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33-C34) für die Jahre 2017–2022 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2017–2022 berechnet.

Schätzung der rohen Inzidenzrate- und 5-Jahres-Prävalenz 2017–2022

Männer

Bei den Männern wird von einer konstanten rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2017–2022 ausgegangen.

Da die rohen Inzidenzraten in den Jahren 2009–2013 nur geringfügige Schwankungen aufweisen (siehe Tabelle 3–12), wird für die Schätzung der Inzidenzrate bei den Männern vereinfachend die vom RKI für das Jahr 2016 prognostizierte rohe Inzidenzrate von 87,5 je 100.000 Personen (siehe Tabelle 3–12) als konstant angenommen. Auch die rohen 5-Jahres-Prävalenzen für Männer (ICD-10 C33-C34) unterlagen in den Jahren 2009–2013 nur geringen Schwankungen (siehe Tabelle 3–12), sie betrug im Jahr 2013 125,2 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (80). Eine Prognose für darauffolgende Jahre existiert nicht. Daher wird vereinfachend für die Berechnung der Jahre 2017–2022 die aktuellste rohe 5-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2013 (125,2) als konstant angenommen. Im Allgemeinen kann für die konstant angenommenen Werte nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder abfallen.

Frauen

Bei den Frauen kann in den Jahren 2009–2013 ein Anstieg der rohen Inzidenzrate sowie der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet werden (siehe Tabelle 3–12). Es wird davon ausgegangen, dass es auch in den nächsten Jahren zu einer Steigerung der Raten kommt. Daher wird die rohe Inzidenzrate anhand der verfügbaren Daten für die Jahre 2009–2013 sowie der vom RKI prognostizierten Daten für das Jahr 2014 und 2016 (10, 79) und die rohe 5-Jahres-Prävalenz

anhand der verfügbaren Daten für die Jahre 2009–2013 (80) mittels linearer Regression auf die Jahre 2017–2022 extrapoliert. Da für die rohe 5-Jahres-Prävalenz keine Prognosen für die Jahre 2014 und 2016 des RKI vorliegen, können für die Berechnung der Regressionsgleichung der rohen 5-Jahres-Prävalenz lediglich die Angaben der Jahre 2009–2013 berücksichtigt werden.

Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y=1,2429x-2456$; ($R^2=0,9831$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y=2,29x-4535,1$; ($R^2=0,9987$)

Hierbei steht y für die rohe Inzidenzrate- bzw. rohe 5-Jahres-Prävalenz und x für das Jahr. Beide Regressionsgleichungen weisen ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf. Mittels dieser Gleichung wurden die in Tabelle 3–12 abgebildeten Angaben zur rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz der Frauen für die Jahre 2017–2022 bestimmt. Es handelt sich hierbei um eine vereinfachte Schätzung und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die angenommene Steigung der Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz zu hoch oder zu niedrig ist.

Berechnung der Inzidenz und Prävalenz (Fallzahlen) 2017–2022

Für die Berechnung der Inzidenz und der Prävalenz für die kommenden fünf Jahre (2017–2022) werden für das jeweilige Jahr die zuvor ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Raten der Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz mit der vom statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen (G1-L1-W1 Variante; (81)) multipliziert.

Die geschätzte Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2017–2022 kann Tabelle 3–12 entnommen werden.

Tabelle 3–12: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C44)

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
Angaben aus der Literatur zur Inzidenzrate sowie 5-Jahres-Prävalenz^a						
2009	Männer	-	89,6	35.954	126,0	50.536
	Frauen	-	40,8	17.020	65,5	27.296
2010	Männer	-	89,3	35.803	126,0	50.558
	Frauen	-	41,9	17.460	67,9	28.271
2011	Männer	-	91,0	35.640	125,3	50.398
	Frauen	-	43,7	17.959	70,2	29.224
2012	Männer	-	89,7	35.259	124,1	50.056
	Frauen	-	45,0	18.524	72,2	30.099

Jahr	Geschlecht	Geschätze Bevölkerungszahl in 1000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2013	Männer	-	87,9	34.693	125,2	49.519
	Frauen	-	45,7	18.814	74,8	30.846
Schätzung und Fortschreiben der Bevölkerungsanzahl, Inzidenzrate sowie 5-Jahres-Prävalenz						
2014	Männer	-	90,6 ^b	36.000 ^b	-	-
	Frauen	-	47,6 ^b	19.600 ^b	-	-
2015	Männer	39.955	87,5	34.961	125,2	50.024
	Frauen	41.391	48,4	20.051	79,3	32.802
	<i>Gesamt</i>	<i>81.346</i>		<i>55.012</i>		<i>82.826</i>
2016	Männer	-	87,5 ^b	35.000 ^b	125,2	50.153
	Frauen	-	49,1 ^b	20.300 ^b	81,5	33.774
	<i>Gesamt</i>	-		<i>55.300</i>		<i>83.927</i>
2017	Männer	40.126	87,5	35.110	125,2	50.238
	Frauen	41.428	50,9	21.099	83,8	34.729
	<i>Gesamt</i>	<i>81.554</i>		<i>56.209</i>		<i>84.967</i>
2018	Männer	40.159	87,5	35.139	125,2	50.279
	Frauen	41.413	52,2	21.606	86,1	35.665
	<i>Gesamt</i>	<i>81.572</i>		<i>56.745</i>		<i>85.944</i>
2019	Männer	40.158	87,5	35.138	125,2	50.278
	Frauen	41.375	53,4	22.100	88,4	36.580
	<i>Gesamt</i>	<i>81.533</i>		<i>57.238</i>		<i>86.858</i>
2020	Männer	40.125	87,5	35.109	125,2	50.237
	Frauen	41.309	54,7	22.579	90,7	37.467
	<i>Gesamt</i>	<i>81.434</i>		<i>57.688</i>		<i>87.704</i>
2021	Männer	40.056	87,5	35.049	125,2	50.150
	Frauen	41.218	55,9	23.041	93,0	38.329
	<i>Gesamt</i>	<i>81.274</i>		<i>58.090</i>		<i>88.479</i>
2022	Männer	39.980	87,5	34.983	125,2	50.055
	Frauen	41.122	57,1	23.499	95,3	39.181
	<i>Gesamt</i>	<i>81.102</i>		<i>58.482</i>		<i>89.236</i>

Jahr	Geschlecht	Geschätze Bevölkerungs- zahl in 1000 (G1- L1-W1)	Inzidenz (Rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres- Prävalenz (Rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres- Prävalenz (Fallzahl)
<p>Die Angaben der Jahre 2015–2022 basieren auf eigenen Berechnungen, soweit nicht anders gekennzeichnet. a: Angaben wurden einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten entnommen (80). b: Schätzungen des RKI aus (79) und (10).</p> <p>G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre; W1: Langfristiger Wanderungssaldo 100.000</p>						

Quellen: (10, 79-81)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–13 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3–13: 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)
Pembrolizumab	5.623–9.274	4.840–7.982

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation werden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland, epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Klinischen Krebsregistern (KKR), Daten aus deutschen sowie europäischen Studien (nichtinterventionelle Studien [NIS], Beobachtungsstudien, Kohortenstudien und aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers [KEYNOTE 001, KEYNOTE 024]) herangezogen.

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3-4. Ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom werden für jeden Schritt die Anteile der Patienten ermittelt und diese dann auf die Anzahl der Patienten vom vorherigen Schritt bezogen (siehe auch Tabelle 3–21).

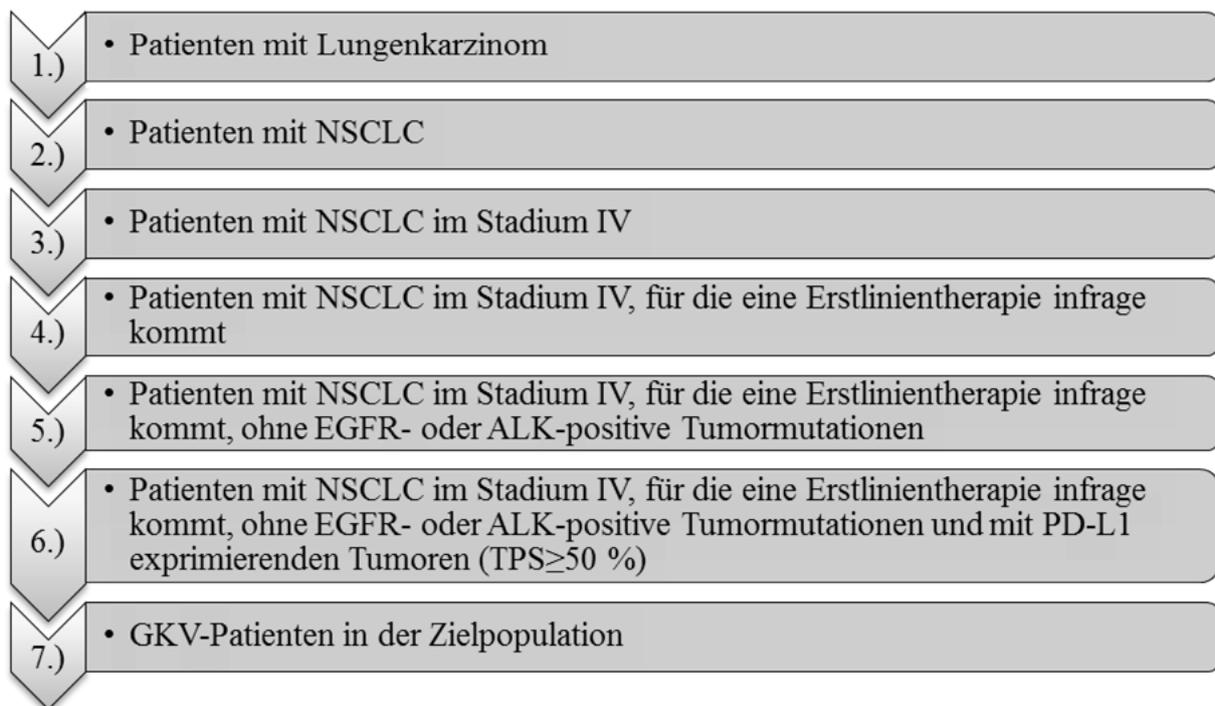


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

1.) Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Schätzung der Anzahl der Lungenkarzinom-Patienten, die im Jahr 2017 zu behandeln sind, wird eine Spanne aus den in Tabelle 3–12 hergeleiteten Werten gebildet:

- Untergrenze: 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2017
- Obergrenze: Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016 und der Inzidenz für das Jahr 2017. Die Summe schließt damit auch Patienten ein, die im Jahr 2017 versterben und stellt somit die Obergrenze dar.

Für das Jahr 2017 ergibt sich die in Tabelle 3–14 geschätzte Anzahl an zu behandelnden Lungenkarzinom-Patienten.

Tabelle 3–14: Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom

	Untergrenze (5-Jahres- Prävalenz 2017 [n])	Obergrenze (Summe aus 5-Jahres- Prävalenz 2016 + Inzidenz 2017 [n])
Lungenkarzinom-Patienten	84.967	140.136
n: Anzahl der Patienten		

Quelle: Tabelle 3–12

Die Spanne bildet die Unsicherheit bezüglich des Ausgangswertes (Patienten mit Lungenkarzinom) für die Ableitung der Zielpopulation ab.

Die in den nachfolgenden Abschnitten ermittelte Anzahl an Patienten – die gemäß Anwendungsgebiet Pembrolizumab erhalten können – wird jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet (siehe auch Tabelle 3–21).

2.) Anzahl der Patienten mit NSCLC

Der Anteil der Lungenkarzinom-Patienten des Phänotyps NSCLC wird auf Basis zweier großer Registeranalysen – einer Analyse der ADT und des KoQK (ADT/KoQK) sowie einer Analyse des Tumorregisters München (TRM) – bestimmt. Die Registeranalyse der ADT/KoQK beinhaltet Daten von 33 KKR aus zehn Bundesländern und ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR. Die aktuelle Auswertung dieses Registers aus dem Jahr 2010 beinhaltet 20.121 Lungenkarzinom-Patienten (26). Hiervon waren 69,1 % der Patienten Männer und 30,9 % Frauen (Auswertung für das Jahr 2010). Das durchschnittliche Alter bei den Männern lag bei 68 Jahren, das der Frauen bei 66 Jahren (Median) (26).

Das TRM bezieht seine Daten aus Patienteninformationen (ICD-10 C33-C34) von Kliniken und Ärzten aus ganz Oberbayern sowie der Stadt und dem Landkreis Landshut. Die Analyse

des TRM umfasst insgesamt 25.147 Lungenkarzinom-Patienten (Stand: 17.08.2016) (24, 25). Davon waren 63,9 %–65,0 % der Patienten Männer und 35,0 %–36,1 % Frauen (Erhebungszeitraum 1998–2014; prozentuale Anteil bezogen auf die Anzahl der Erkrankungen). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 66,7–67,8 Jahre (Median; Erhebungszeitraum 1998–2014; prozentuale Anteil bezogen auf die Anzahl der Erkrankungen) (24, 25). Die Patientenpopulation hinsichtlich Alter und Geschlecht beider Register ist ähnlich. Auch entspricht der Anteil an Männern und Frauen sowie das Durchschnittsalter in etwa den vom RKI publizierten Maßzahlen für Deutschland (siehe Tabelle 3–11). Beide Analysen zeigen einen sehr ähnlichen Anteil an NSCLC-Patienten an der Gesamtanzahl von Lungenkarzinomfällen (siehe Tabelle 3–15). Aus diesen beiden Datensätzen ergibt sich ein Mittelwert von 81,4 % (Min-Max: 80,8 %–82,0 %) an Patienten mit NSCLC (siehe Tabelle 3–15), der in Tabelle 3–21 weiterverwendet wird.

Tabelle 3–15: Anzahl der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil NSCLC (%)
ADT/KoQK 2014	Registeranalyse 2002-2011 (Deutschland)	20.121 ^a	Lungenkarzinom	82,0 ^b
TRM 2016	Registeranalyse 1998-2014 (Deutschland)	25.147 ^c	Lungenkarzinom	80,8
Mittelwert (Min-Max)			Lungenkarzinom	81,4 (80,8-82,0)

a: Anzahl der Patienten im Jahr 2010 (13.911 Männer und 6.210 Frauen)
b: Der Anteil bezieht sich auf die Anzahl der Patienten im Register in den Jahren 2002-2011 und wurde wie folgt berechnet: NSCLC Patienten (n=129.364) / Lungenkarzinom-Patienten (n=157.704)
c: Anzahl der Patienten gesamt aus den Jahren 1998-2014. Berechnet aus der Anzahl der Patienten mit NSCLC (n=20.331) und der Anzahl der Patienten mit SCLC (n=4.816).

ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München

Quellen: (24-26)

3.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV

Patienten mit metastasierendem NSCLC werden dem Stadium IV zugeteilt (29, 30). Diese Patienten gelten als nicht resezierbar und weisen eine schlechte Prognose auf (3, 12). Unter den NSCLC-Stadien machen die Patienten im Stadium IV den prozentual größten Anteil aus: Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IV wird mittels der Auswertungen der Registeranalyse der ADT/KoQK (26), der in Europa durchgeführten Kohortenstudie von Boch et al. 2013 (82) sowie des TRM (24) berechnet. Die eingeschlossene Studienpopulation der Quellen ist hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar. In die Studie von Boch et al. wurden 63,8 % Männer und 36,2 % Frauen aufgenommen (82). Bei der Registeranalyse der

ADT/KoQK waren es 69,1 % Männer und 30,9 % Frauen (26) und bei der Analyse der NSCLC-Patienten des TRM 65 % Männer und 35 % Frauen (Erhebungszeitraum 1998–2014; prozentuale Anteil bezogen auf die Anzahl der Erkrankungen) (24). In der Studie von Boch et al. werden lediglich Angaben für das Durchschnittsalter von Patienten mit EGFR-Wildtyp und EGFR-Mutationen angegeben. Das Durchschnittsalter der Patienten mit EGFR-Wildtyp betrug 66,7 Jahre (82). In der ADT/KoQK-Auswertung betrug das Durchschnittsalter der Männer 68 Jahre und das der Frauen 66 Jahre (26), in der Auswertung des TRM 68,1 Jahre bei den Männern und 67,2 Jahre bei den Frauen (Median; Erhebungszeitraum 1998–2014; prozentuale Anteil bezogen auf die Anzahl der Erkrankungen) (24).

Aus den zuvor beschriebenen Quellen wird ein Mittelwert von 49,2 % (Min-Max: 38,1 %-57,3 %) NSCLC-Patienten im Stadium IV berechnet (siehe Tabelle 3–16), der für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3–21 herangezogen wird.

Tabelle 3–16: Anzahl der Patienten im Stadium IV an Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Stadium IV (%)
ADT/KoQK 2014	Registeranalyse 2002-2011 (Deutschland)	20.121 ^a	NSCLC	52,3 ^b
Boch et al. 2013	Kohortenstudie 2009-2010 (Europa)	543 ^c	NSCLC	38,1
TRM 2016	Registeranalyse 1998-2014 (Deutschland)	12.446 ^d	NSCLC	57,3
Mittelwert (Min-Max)				49,2 (38,1-57,3)
<p>a: Anzahl der NSCLC-Patienten im Jahr 2010 (13.911 Männer und 6.210 Frauen)</p> <p>b: Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: Patienten im Stadium IV [n=65.255] / Alle NSCLC-Patienten (n=124.845). Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt</p> <p>c: Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation [n=552] abzüglich Patienten ohne Stadieneinteilung [n=9]).</p> <p>d: Patienten ohne Angaben zu der Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom; TRM: Tumorregister München</p>				

Quellen: (12, 26, 82)

4.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt

Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten

Für eine systemische Therapie sind nicht alle Patienten geeignet. In einer deutschen prospektiven Beobachtungsstudie von Zietemann und Duell, in der die Häufigkeit von Therapien bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in der täglichen klinischen Praxis untersucht wurde, erhielten 97 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten eine systemische Therapie als initiale Behandlung (siehe auch Tabelle 3–17) (67). Die restlichen Patienten erhielten eine Radiotherapie oder Operation. Analysiert wurden die Daten von männlichen (63 %) und weiblichen (37 %) NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB bis IV) mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (67). Somit ist die Studienpopulation aus Zietemann und Duell hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar mit den Studienpopulationen aus den zuvor beschriebenen Referenzen (24–26, 82).

Anteil der Patienten im Stadium IV innerhalb der Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC

Da in der Studie von Zietemann und Duell (67) das fortgeschrittene NSCLC (Stadium IIIB bis IV) im Allgemeinen betrachtet wurde und somit nicht direkt die Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, bestimmt werden kann, wird nachfolgend der Anteil an NSCLC-Patienten im Stadium IV innerhalb der Gruppe der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB bis IV) ermittelt. Hierfür werden die Auswertung der Registeranalyse der ADT/KoQK (26) sowie Daten aus der in Europa durchgeführten Kohortenstudie von Boch et al. 2013 (82) herangezogen. Wie bereits zuvor beschrieben (siehe Abschnitt 3.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV), sind die eingeschlossenen Studienpopulationen dieser beiden Quellen hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar. Auch sind die Studienpopulationen beider Quellen (26, 82) hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar mit der Studienpopulation aus Zietemann und Duell (67).

Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, wird anhand der zuvor beschriebenen Quellen wie folgt bestimmt: Ca. 97 % der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem Stadium (IIIB bis IV) werden mit einer systemischen Erstlinientherapie behandelt und kommen somit für die Erstlinientherapie infrage. Innerhalb der Gruppe an Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC machen die Patienten im Stadium IV einen Anteil von 76,6 % aus. Dies entspricht einem Anteil von 74,3 % NSCLC-Patienten im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt. Für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3–21 werden die beiden berechneten Zahlenangaben von 97 % und 76,6 % herangezogen.

Tabelle 3–17: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil (%)
Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (IIIB bis IV), die eine systemische Erstlinientherapie erhalten				
Zietemann und Duell 2010	Beobachtungsstudie 2003-2008 (Deutschland)	416 ^a	NSCLC-Patienten Stadium IIIB bis IV	97
Anteil der Patienten im Stadium IV innerhalb der Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (IIIB bis IV)				
ADT/KoQK 2014	Registeranalyse 2002-2011 (Deutschland)	20.121 ^b	NSCLC-Patienten Stadium IV am fortgeschrittenem Stadium (IIIB bis IV)	78,5 ^c
Boch et al. 2013	Kohortenstudie 2009-2010 (Europa)	277	NSCLC-Patienten Stadium IV am fortgeschrittenem Stadium (IIIB bis IV)	74,7
Mittelwert (Min-Max)				76,6 (74,7–78,5)
<p>a: Für diese Patienten lagen Informationen bezüglich der primären Behandlung vor.</p> <p>b: Anzahl der NSCLC-Patienten im Jahr 2010 (13.911 Männer und 6.210 Frauen)</p> <p>c: Der Anteil wurde aus dem folgenden Datensatz berechnet: Patienten im Stadium IV [n=35.863] / Patienten IIIB+IV (n=45.686). Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt</p> <p>ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

Quelle: (26, 67, 82)

5.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst nur NSCLC-Patienten in der Erstlinientherapie ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen (40, 41). Für die Ableitung der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie mit Pembrolizumab infrage kommt, werden daher die Anteile der Patienten mit mutiertem EGFR- oder ALK-Status herausgerechnet.

Wie eine NIS aus Deutschland (149 Zentren über Deutschland verteilt) bei einer kaukasischen Population (≥ 18 Jahren) zeigte, weisen ca. 84,6 % der NSCLC Patienten im Stadium IV einen EGFR-Wildtypstatus auf (28). Zudem zeigen durchschnittlich 90,9 % der Patienten im Stadium IV keine ALK-Translokation (36). Ein Großteil der NSCLC-Patienten im Stadium IV weißt somit keine Mutation auf (ca. 87,8 %) und wird gemäß aktueller

Therapieempfehlungen in der Erstlinie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt (3, 29, 30, 62, 63).

Für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3–21 wird bei den Patienten ohne EGFR-positiven Tumormutationen daher von einem Anteil von 84,6 % ausgegangen und bei den Patienten ohne ALK-positiven Tumoren von einem Anteil von 90,9 %.

Zusätzlich ist in Tabelle 3–18 bei den Patienten ohne ALK-positiven Tumormutationen die Beobachtungsstudie von Barlesi et al. 2016 (83) dargestellt. Diese wird jedoch aufgrund der fehlenden Aufteilung in die Stadien IIIB und IV nicht in die Berechnung mit einbezogen.

Tabelle 3–18: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil (%)
Anteil der Patienten ohne EGFR-Mutation				
Schuetz et al. 2015	NIS 2009–2012 (Deutschland)	3.574	NSCLC Patienten Stadium IV	84,6
Anteil der Patienten ohne ALK-Translokation				
Martelli et al. 2009	Retrospektive Analyse 2007 (europäische Zentren enthalten)	11	NSCLC Patienten Stadium IV	90,9
Zusätzlich dargestellte Daten				
Barlesi et al. 2016	Beobachtungsstudie 2012–2013 (Frankreich)	3.466 ^a	NSCLC Patienten Stadium III bis IV oder Rezidiv	93,1
a: Patienten mit unbekanntem Mutationsstatus wurden nicht berücksichtigt.				
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; n: Anzahl der Patienten; NIS: Nichtinterventionelle Studie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quelle: (28, 36, 83)

6.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %)

Das NSCLC besitzt die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen (7). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (7-9). PD-L1 Expression auf Tumorzellen führt bei vielen Tumorentitäten zu einer schlechteren Prognose (38, 48). Anhand der multizentrischen Phase-I-Studie KEYNOTE 001, der multizentrischen, randomisierten, offenen, aktivkontrollierten Phase-II/III-Studie KEYNOTE 010 und der offenen, multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 024 von MSD konnte gezeigt werden, dass die PD-L1 Expression einen

prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (53, 59, 60). Die Studien waren Teil einer gepoolten Analyse in einem der größten Datensätze (4784 Patienten) zur Bestimmung des PD-L1 Status bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC im Stadium IIIB bis IV (52). Die Analyse der nicht vorbehandelten NSCLC-Patienten ergab dabei einen Anteil von 70 % PD-L1 positiver Tumoren (davon 40 %-Punkte mit einem PD-L1 TPS von 1 %–49 % und 30 %-Punkte mit $\text{TPS} \geq 50$ %) (52). Dieser Anteil unterschied sich kaum von dem der vorbehandelten Patienten mit 65 % (davon 38 %-Punkte mit einem PD-L1 TPS von 1 %–49 % und 27 %-Punkte mit $\text{TPS} \geq 50$ %) (52).

Für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3–21 werden die Angaben aus der Studie KEYNOTE 024 für die Patienten im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren $\text{TPS} \geq 50$ % herangezogen. Die Studie KEYNOTE 024 ist eine multizentrische Studie, mit einer großen Anzahl an europäischen Zentren (inklusive Deutschland). Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist damit gegeben. Auch ist die Studienpopulation der KEYNOTE 024 Studie hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar mit den Studienpopulationen aus den zuvor beschriebenen Referenzen: 61,3 % der Patienten waren Männer und 38,7 % Frauen mit einem medianen Alter von 64,5–66,0 Jahren (60). Der Anteil an Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{TPS} \geq 50$ %) beträgt ca. 28,9 % (siehe Tabelle 3–19). Dieser Wert ist vergleichbar zu dem Anteil an PD-L1 exprimierenden Tumoren $\text{TPS} \geq 50$ % bei nicht vorbehandelten Patienten im fortgeschrittenem Stadium (IIIB bis IV), der anhand der Daten aus der zuvor beschriebenen gepoolten Analyse von Aggarwal et al. (52) ermittelt wurde (siehe Tabelle 3–19).

Tabelle 3–19: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit PD-L1 exprimierenden Tumoren ($\text{TPS} \geq 50$ %)

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil PD-L1 exprimierender Tumore $\text{TPS} \geq 50$ % (%)
KEYNOTE 024	Studie (RCT; Phase III; europäische Zentren enthalten)	1729 ^a	NSCLC-Patienten Stadium IV	28,9
Zusätzlich dargestellte Daten				
Aggarwal et al. 2016	Gepoolte Analyse von Phase Ib und III Studien (europäische Zentren enthalten)	1834 ^b	NSCLC-Patienten Stadium IIIB bis IV	30,0
<p>a: Anzahl der Patienten, die für die Studie auf eine PD-L1 Expression $\text{TPS} \geq 50$ % getestet wurden. b: Anteil der nicht vorbehandelten Patienten mit auswertbarer PD-L1 Testung</p> <p>n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Quellen: (52, 84)

7.) GKV-Patienten in der Zielpopulation

Es wird von einem Anteil von 86,1 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden zum einen die aktuellsten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (85) – diese belaufen sich auf 70.728.000 GKV-Versicherte im Jahr 2015 (Stand Juni 2016) – und zum anderen die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2015 basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (86) (siehe Tabelle 3–20).

Tabelle 3–20: Anzahl der Patienten in der GKV

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland	82.175.700
GKV-Versicherte	70.728.000
Anteil GKV-Versicherte	86,1 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: (85, 86)

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3–21 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom und der unter 2.) bis 6.) ermittelten Anteile, die für Tabelle 3–13 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Behandlung mit Pembrolizumab wird ein Anteil von 4.840–7.982 GKV-Patienten geschätzt.

Tabelle 3–21: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1.) Patienten mit Lungenkarzinom		84.967	140.136	siehe Tabelle 3–14 (10, 79-81)
2.) Anteil von 1.) Patienten mit NSCLC	81,4	69.163	114.070	siehe Tabelle 3–15 (24-26)
3.) Anteil von 2.) Patienten mit NSCLC im Stadium IV	49,2	34.051	56.161	siehe Tabelle 3–16 (26, 82)

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
4.) Anteil von 3.) Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt				siehe Tabelle 3–17 (67)
Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten	97,0	33.030	54.476	
Anteil der Patienten im Stadium IV innerhalb der Gruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC	76,6	25.301	41.729	
5.) Anteil von 4.) Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen				siehe Tabelle 3–18 (28, 36)
Patienten ohne EGFR-Mutation	84,6	21.404	35.302	
Patienten ohne ALK-Translokation	90,9	19.457	32.090	
6.) Anteil von 4.) Patienten mit NSCLC im Stadium IV, für die eine Erstlinientherapie infrage kommt, ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen und mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) (Zielpopulation)	28,9	5.623	9.274	siehe Tabelle 3–19 (52)
7.) Anteil von 5.) GKV-Patienten in der Zielpopulation	86,1	4.840	7.982	siehe Tabelle 3–20 (85, 86)
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–22 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 3–22: 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
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Erheblicher Zusatznutzen	4.840–7.982
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung konnte ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

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. 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.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde primär die für Deutschland aktuelle Leitlinie der DGHO (3) „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC)“ herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben entnommen aus internationalen Leitlinien sowie Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen.

Zur Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufes sowie der Prognose des Lungenkarzinoms wurde die aktuelle Auswertung des RKI (10) verwendet.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2013 und 2015 (10, 79). Zusätzlich wurden Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD herangezogen (80).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland (10, 80), epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen KKR (12, 24-26) sowie Daten aus deutschen und europäischen Studien entnommen. Die Studien wurden mittels einer orientierenden Recherche (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) identifiziert und sind in den entsprechenden Abschnitten referenziert. Für die Herleitung des Anteils an PD-L1 exprimierenden Tumoren bei NSCLC-Patienten im Stadium IV wurde und die Studie KEYNOTE 024 des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV (85) vom Juni 2016 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31. Dezember 2015 (basierend auf dem Zensus 2011) (86).

Ferner wurden alle bisherigen Nutzenbewertungsverfahren im therapeutischen Gebiet NSCLC gesichtet. Bevorzugt wurden Quellen, Vorgehensweisen und Herleitungsansätze verwendet, die in den bisherigen Verfahren bereits akzeptiert wurden.

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Tabelle 3–21 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

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. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology* : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2007;2(8):706-14.
2. Herold G. Lungenkarzinom *In: Innere Medizin*: Gerd Herold; 2016.
3. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2016. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@_@view/html/index.html. Zugriff am: 12.01.2017.
4. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE DOKUMENTATION UND INFORMATION (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (C30-C39). 2016. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2016/block-c30-c39.htm>. Zugriff am: 12.01.2017.
5. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer research*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
7. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1421-7.
8. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2015;14(4):847-56.
9. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Molecular immunology*. 2015;67(2 Pt A):4-17.
10. ROBERT KOCH INSTITUT (RKI). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=061D7B6A0986DFF1D49C588A9F80631F.2_cid363?_blob=publicationFile. Zugriff am: 12.01.2017.
11. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [Gültigkeit abgelaufen]. 2010. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-

- 0071_S3_Praevention_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Lungenkarzinoms_2010-abgelaufen.pdf. Zugriff am: 13.01.2017.
12. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Stand: 17.08.2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
 13. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest P. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
 14. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology & Genetics - Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 2004.
 15. Rami-Porta R, Bolejack V, Goldstraw P. The new tumor, node, and metastasis staging system. Seminars in respiratory and critical care medicine. 2011;32(1):44-51.
 16. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
 17. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC). 2012. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 12.01.2017.
 18. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997;111(6):1710-7.
 19. Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(3).
 20. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(34):5506-18.
 21. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, Arriagada R, Auperin A, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. Lancet. 2010;375(9722):1267-77.
 22. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. Lancet. 2011;378(9804):1727-40.
 23. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982;5(6):649-55.
 24. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Stand: 17.08.2016. 2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
 25. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Stand: 17.08.2016. 2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.

26. ADT und KoQK. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland (2002–2011). 2014. URL: http://www.tumorzentren.de/tl_files/dokumente/Qualitaetskonferenzen/5.%20Bundesweite%20Onkologische%20Qualitaetskonferenz%202014/Fachvortraege%20auf%20dem%20DKK%202014/Lunge_vortrag_drmerk_%2021022014.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
27. Schnabel PA, Smit E, Carpeno Jde C, et al. Influence of histology and biomarkers on first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer in routine care setting: baseline results of an observational study (FRAME). *Lung cancer*. 2012;78(3):263-9.
28. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2015;24(8):1254-61.
29. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 1.2017. 2016.
30. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2016;27(suppl 5):v1-v27.
31. Shih AJ, Telesco SE, Radhakrishnan R. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers*. 2011;3(1):1195-231.
32. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie*. 2013;36(9):510-8.
33. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2014;77(2):49-54.
34. Heukamp LC, Wolf J, Büttner R. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologie*. 2011;17:670-8.
35. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
36. Martelli MP, Sozzi G, Hernandez L, et al. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *The American journal of pathology*. 2009;174(2):661-70.
37. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, et al. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2015;10(7):985-9.
38. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2014;21(3):231-7.
39. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *International immunology*. 2014;27(1):39-46.
40. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
41. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.

42. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2005;54(4):307-14.
43. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature immunology*. 2007;8(3):239-45.
44. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological reviews*. 2009;229(1):126-44.
45. Schütt C, Bröker B. Kapitel 5–7 In: *Grundwissen Immunologie*. 3. ed: Spektrum Akademischer Verlag; 2011.
46. Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy: focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2014;7:357-65.
47. Dong H, Strome SE, Salomao DR, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nature medicine*. 2002;8(8):793-800.
48. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2015;19(2):201-11.
49. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annual review of immunology*. 2008;26:677-704.
50. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. URL: http://www.mshealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
51. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
52. Aggarwal C, Rodríguez Abreu D, Felip E, et al. Prevalence of PD-L1 Expression in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Screened for Enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024; Presented at the ESMO 2016 Meeting. 2016.
53. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
54. Phillips T, Simmons P, Inzunza HD, et al. Development of an automated PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assay for non-small cell lung cancer. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology* : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry. 2015;23(8):541-9.
55. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Supplement to: Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;387(10027):1540-50.
56. Brahmer JR, Horn L, Gandhi L, et al. Nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in patients (pts) with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): Survival and clinical activity by subgroup analysis. 2014 ASCO Annual Meeting: *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8112); 2014.
57. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Long-term Survival, Clinical Activity, and Safety of Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in Patients (Pts) With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Int J Rad Oncol* 2014;90 (Suppl 2014):s34 (170).
58. Herbst RS, Soria JC, Kowanzetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7.

59. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
60. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(19):1823-33.
61. Crino L, Metro G. Therapeutic options targeting angiogenesis in nonsmall cell lung cancer. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2014;23(131):79-91.
62. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(8):1475-84.
63. Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;12(1):90-3.
64. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use Vom 21. November 2006; BAnz. 2007, Nr. 57 (S. 3056). 2007. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboblatin_BAnz.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
65. Smit E, Moro-Sibilot D, Carpeno Jde C, et al. Cisplatin and carboplatin-based chemotherapy in the first-line treatment of non-small cell lung cancer: Analysis from the European FRAME study. *Lung cancer*. 2016;92:35-40.
66. Steffens CC, Tessen HW, Losem C, et al. Behandlungsrealität von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und Bevacizumab Behandlung - Daten aus dem klinischen Tumorregister Lungenkarzinom (TLK). 2014. URL: http://iomedico.org/wp2/wp-content/uploads/2015/05/TLK_DGHO_2014.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
67. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung cancer*. 2010;68(2):273-7.
68. Sculier JP, Moro-Sibilot D. First- and second-line therapy for advanced nonsmall cell lung cancer. *The European respiratory journal*. 2009;33(4):915-30.
69. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Johnson DH. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Lung cancer*. 2013;81(1):47-52.
70. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;346(2):92-8.
71. Chen YM, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A Phase II randomized study of paclitaxel plus carboplatin or cisplatin against chemo-naive inoperable non-small cell lung cancer in the elderly. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2006;1(2):141-5.
72. Ferry D, Billingham LJ, Jarrett HW, et al. S85 British Thoracic Oncology Group Trial, BTOG2: Randomised phase III clinical trial of gemcitabine combined with cisplatin 50 mg/m² (GC50) vs cisplatin 80 mg/m² (GC80) vs carboplatin AUC 6 (GCb6) in advanced NSCLC. *Thorax*. 2011;66: A41.

73. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, et al. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2003;41(1):81-9.
74. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002;13(10):1539-49.
75. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2006;355(24):2542-50.
76. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al. The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *The oncologist*. 2009;14(3):253-63.
77. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(21):3543-51.
78. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für AVASTIN® (Bevacizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
79. ROBERT KOCH INSTITUT (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile. Zugriff am: 12.01.2017.
80. ROBERT KOCH INSTITUT (RKI) & ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN (ZfKD). Datenbankabfrage Lunge (C33-C34) - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. Stand: November 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_nod_e.html. Zugriff am: 12.01.2017.
81. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile. Zugriff am: 12.01.2017.
82. Boch C, Kollmeier J, Roth A, et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study. *BMJ open*. 2013;3(4).
83. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016;387(10026):1415-26.
84. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 024 (P024V01MK3475): A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2016.
85. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2016. 2016. URL:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
86. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 31.12.2015. 2016. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Zugriff am: 12.01.2017.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3–23 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 3–23: 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				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	<u>Pembrolizumab:</u> 17 Zyklen	<u>Pembrolizumab:</u> 1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin & Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (3). <u>Docetaxel:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (4).	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 <u>Docetaxel:</u> 1
Cisplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (3). <u>Gemcitabin:</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus (5).	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 <u>Gemcitabin:</u> 2
Cisplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (3) <u>Paclitaxel:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (6)	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 <u>Paclitaxel:</u> 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)
Cisplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (3) <u>Pemetrexed:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (7)	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>Pemetrexed:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 <u>Pemetrexed:</u> 1
Cisplatin & Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (3) <u>Vinorelbin:</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus (8)	<u>Cisplatin:</u> 17 Zyklen <u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Cisplatin:</u> 1 <u>Vinorelbin:</u> 2
Carboplatin & Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (9) <u>Docetaxel:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (4).	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Docetaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>Docetaxel:</u> 1
Carboplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (9) <u>Gemcitabin:</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus (5).	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Gemcitabin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>Gemcitabin:</u> 2
Carboplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (9) <u>Paclitaxel:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (6)	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>Paclitaxel:</u> 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)
Carboplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (9) <u>Pemetrexed:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (7)	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Pemetrexed:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>Pemetrexed:</u> 1
Carboplatin & Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (9) <u>Vinorelbin:</u> 2x pro 21-Tage-Zyklus (8)	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>Vinorelbin:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>Vinorelbin:</u> 2
Carboplatin & nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 1x pro 21-Tage-Zyklus (10) <u>nab-Paclitaxel:</u> 3x pro 21-Tage-Zyklus (10)	<u>Carboplatin:</u> 17 Zyklen <u>nab-Paclitaxel:</u> 17 Zyklen	<u>Carboplatin:</u> 1 <u>nab-Paclitaxel:</u> 3
Gemcitabin als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Gemcitabin:</u> 3x pro 28-Tage-Zyklus (5)	<u>Gemcitabin:</u> 39 Zyklen	<u>Gemcitabin:</u> 1
Vinorelbin als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Vinorelbin:</u> 1x pro 7-Tage-Zyklus (8)	<u>Vinorelbin:</u> 52 Zyklen	<u>Vinorelbin:</u> 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)
<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> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt (1, 2). Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin ist gemäß Fachinformation für das fortgeschrittene NSCLC zugelassen (3) und wird unabhängig von seinem Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) einmal alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) per Infusion gegeben (3). Je nachdem, mit welchem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) Cisplatin kombiniert wird, wird für die Cisplatin-Anwendung eine andere Dosierung verabreicht.

Cisplatin & Docetaxel

In Kombination mit Docetaxel wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Stunde in einer Dosis von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (3).

Docetaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt. (4). In einem 21-tägigen Zyklus wird Docetaxel einmal in einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Docetaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cisplatin & Gemcitabin

In Kombination mit Gemcitabin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Stunde an Tag 1 eines jeden Therapiezyklus angewendet (3). Die Dosierung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin beträgt $75\text{--}100 \text{ mg/m}^2$ einmal alle drei Wochen (5).

Laut Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt (5). Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m^2 KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cisplatin & Paclitaxel

In Kombination mit Paclitaxel wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Stunde in einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF an Tag 2 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (3).

Paclitaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin indiziert für die Behandlung des NSCLC bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind (6). Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m^2 , angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Paclitaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cisplatin & Pemetrexed

In Kombination mit Pemetrexed wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Stunde an Tag 1 eines jeden Therapiezyklus angewendet (3). Die empfohlene Dosis von Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed beträgt 75 mg/m^2 KOF als Infusion über einen Zeitraum von zwei Stunden etwa 30 Minuten nach Abschluss der Pemetrexed-Infusion am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus (7).

Pemetrexed ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie (7). Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Pemetrexed nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Cisplatin & Vinorelbin

In Kombination mit Vinorelbin wird Cisplatin als intravenöse Infusion über eine Stunde in einer Dosis von 80 mg/m² KOF an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (3).

Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des NSCLC (Stadium III oder IV) (8). Bei einer Kombinationschemotherapie wird Vinorelbin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25–30 mg/m² KOF angewendet. Die Verabreichung sollte beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder an den Tagen 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus erfolgen.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen von Cisplatin und Vinorelbin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

In Deutschland sind Arzneimittel und Kombinationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Carboplatin nicht für das Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Für Carboplatin liegt ein Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage 9 der AM-RL – Off-Label-Use vor, wonach Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig ist, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie haben (9). Für eine Therapie von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (u. a. Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) empfiehlt der G-BA einen Therapiezyklus von drei bis vier Wochen mit einer Dosierung von bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve) (9). Gemäß des Vorgehens des G-BA bei der Nutzenbewertung von Afatinib (Vorgangsnummer 2015-05-15-D-163) wird für die Berechnung der Therapiekosten für die vom G-BA vergebenen Vergleichstherapien Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin in Kombination mit Carboplatin ein Behandlungsmodus von drei Wochen je Zyklus für Carboplatin zugrunde gelegt sowie einheitlich eine Dosierung von 500 mg/m². Zudem wird bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed oder Vinorelbin) von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin ausgegangen (11, 12). Gemäß der Fachinformation von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin in der Regel als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten (13). Eine präzise, maximale

Therapiedauer ist in der Fachinformation von Carboplatin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Nachfolgend werden in Kürze noch einmal die Vorgaben von Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Pemetrexed und Vinorelbin für eine Kombination mit Cisplatin aus den Fachinformationen dieser Drittgenerationszytostatika aufgeführt.

Carboplatin & Docetaxel

Docetaxel wird in einem 21-tägigen Zyklus einmal in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht (4).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Docetaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Carboplatin & Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus als 30-minütige intravenöse Infusion (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Carboplatin & Paclitaxel

Die AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung einer vorgegebenen Dosierung (9). Carboplatin ist durch die AM-RL des G-BA bei Patienten verordnungsfähig, die ein erhöhtes Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen haben (9) und wird in der klinischen Praxis eingesetzt. Paclitaxel wird in Kombination mit Carboplatin in einer Dosierung von 175–200 mg/m² verabreicht, angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Paclitaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Carboplatin & Pemetrexed

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Pemetrexed 500 mg/m² KOF verabreicht als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungszyklus (7).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pemetrexed nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Carboplatin & Vinorelbin

Bei einer Kombinationschemotherapie wird Vinorelbin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25–30 mg/m² KOF angewendet. Die Verabreichung sollte beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder an den Tagen 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus erfolgen (8).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vinorelbin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Carboplatin & nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist (10). Für nab-Paclitaxel wird eine Dosis von 100 mg/m² empfohlen, welche als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht wird. Die Behandlung mit nab-Paclitaxel sollte dabei erst an Tag 1 eines Zyklus erfolgen, wenn die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm³ beträgt. Für jede folgende nab-Paclitaxel-Gabe muss die absolute Neutrophilenzahl ≥ 500 Zellen/mm³ und die Thrombozytenzahl > 50.000 Zellen/mm³ betragen; andernfalls ist die Behandlung mit nab-Paclitaxel solange auszusetzen bis sich das Blutbild entsprechend erholt hat (10).

Für Carboplatin empfiehlt die Fachinformation von nab-Paclitaxel eine Dosis von AUC=6 mg x min/ml (AUC6). Carboplatin wird in der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus unmittelbar in Anschluss an nab-Paclitaxel verabreicht (10).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von nab-Paclitaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Monotherapien

Gemcitabin

Als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis von Gemcitabin 1.000 mg/m² KOF als 30-minütige intravenöse Infusion. Innerhalb eines 28-tägigen Behandlungszyklus wird Gemcitabin einmal wöchentlich innerhalb der ersten drei Wochen verabreicht, gefolgt von einer Woche Pause. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Gemcitabin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Vinorelbin

Bei einer Monotherapie wird Vinorelbin in einer Dosierung von 25–30 mg/m² KOF einmal wöchentlich verabreicht (8).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Vinorelbin nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–24 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 3–23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–24: 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			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen per Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	<u>Pembrolizumab:</u> 17 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin & Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (3) <u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Docetaxel:</u> 17 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Cisplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75-100 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (3) <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Gemcitabin:</u> 34 ^a
Cisplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (3) <u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Paclitaxel:</u> 17 ^a
Cisplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (3) <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (7)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Pemetrexed:</u> 17 ^a
Cisplatin & Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75–100 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (3) <u>Vinorelbin:</u> 21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 25–30 mg/m ² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (8)	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Vinorelbin:</u> 34 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin & Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9) <u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Docetaxel:</u> 17 ^a
Carboplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9) <u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Gemcitabin:</u> 17 ^a
Carboplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9) <u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175–200 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Paclitaxel:</u> 17 ^a
Carboplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9) <u>Pemetrexed:</u> 21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (7)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Pemetrexed:</u> 17 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Carboplatin & Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9) <u>Vinorelbin:</u> 21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 25–30 mg/m ² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (8)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Vinorelbin:</u> 34 ^a
Carboplatin & nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC6 wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (10) <u>nab-Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird 3x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (10)	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>nab-Paclitaxel:</u> 51 ^a
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Gemcitabin:</u> 28-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.000 mg/m ² KOF wird 3x alle 4 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (5)	<u>Gemcitabin:</u> 39 ^a
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Vinorelbin:</u> 7-Tage-Zyklus: Vinorelbin 25-30 mg/m ² KOF wird 1x pro Woche per Infusion gegeben (8)	<u>Vinorelbin:</u> 52 ^a
<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> <p>a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel***Pembrolizumab***

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Pembrolizumab erfolgt am ersten Tag eines 3-wöchigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (1, 2). Die Therapie ist laut Fachinformation von Pembrolizumab zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Der Behandlungszyklus von 21 Tagen entspricht dabei 17 Zyklen innerhalb eines Jahres. Die einmalige Gabe von Pembrolizumab innerhalb dieses Zeitraumes entspricht somit 17 Behandlungstagen im Jahr.

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***Cisplatin & Docetaxel***

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin und Docetaxel jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (3, 4). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Cisplatin & Gemcitabin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (3). Gemcitabin wird als intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (5). Laut Fachinformation ist die Kombinationstherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Cisplatin sowie je zwei Tage in 17 Zyklen bei der Behandlung mit Gemcitabin, also maximal 34 Behandlungstagen.

Cisplatin & Paclitaxel

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin und Paclitaxel einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (3, 6). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Cisplatin & Pemetrexed

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin und Pemetrexed jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (3, 7). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Cisplatin & Vinorelbin

Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Cisplatin am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (3). Die Vinorelbin-Behandlung soll intravenös z. B. an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus erfolgen (8). Laut Fachinformation ist die Kombinationstherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Cisplatin sowie je zwei Tage in 17 Zyklen bei der Behandlung mit Vinorelbin, also maximal 34 Behandlungstagen.

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***Carboplatin & Docetaxel***

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (9, 11). Gemäß Fachinformation erfolgt auch die Behandlung mit Docetaxel jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als Infusion (4). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Carboplatin & Gemcitabin

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (9, 11). Gemcitabin wird als intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (5). Laut Fachinformation ist die Kombinationstherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Carboplatin sowie je zwei Tage in 17 Zyklen bei der Behandlung mit Gemcitabin, also maximal 34 Behandlungstagen.

Carboplatin & Paclitaxel

Die Behandlung mit Carboplatin (9, 11) und Paclitaxel (6) erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion. Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Carboplatin & Pemetrexed

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (9, 11). Gemäß Fachinformation erfolgt auch die Behandlung mit Pemetrexed jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion (7). Die Kombinationstherapie ist laut Fachinformation zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr.

Carboplatin & Vinorelbin

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus (9, 11). Vinorelbin wird beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus intravenös verabreicht (8). Laut Fachinformation ist die Kombinationstherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Carboplatin sowie je zwei Tage in 17 Zyklen bei der Behandlung mit Vinorelbin, also maximal 34 Behandlungstagen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel***Carboplatin & nab-Paclitaxel***

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus jeweils an Tag 1 (10). Nab-Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion verabreicht (10). Laut Fachinformation von nab-Paclitaxel ist die Kombinationstherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je einem Tag in 17 Zyklen, also maximal 17 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Carboplatin sowie je drei Tage in 17 Zyklen bei der Behandlung mit nab-Paclitaxel, also maximal 51 Behandlungstagen.

Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr für Monotherapien***Gemcitabin***

Gemcitabin wird innerhalb eines 28-tägigen Behandlungszyklus jeweils 1x pro Woche in den ersten drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht, gefolgt von einer Woche Pause (5). Laut Fachinformation ist die Monotherapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht je drei Tagen in 13 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Gemcitabin.

Vinorelbin

Vinorelbin wird als Monotherapie einmal wöchentlich intravenös verabreicht (8). Laut Fachinformation ist die Therapie zeitlich nicht begrenzt, weshalb die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Tag innerhalb eines 7-Tage-Zyklus entspricht 52 Zyklen im Jahr, also maximal 52 Behandlungstagen im Jahr für die Behandlung mit Vinorelbin.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–25 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3–25: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Pembrolizumab:</u> 17 ^a	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg oder 200 mg; 4 Durchstechflaschen à 50 mg	<u>Pembrolizumab:</u> 17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg 17 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 68 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin & Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Docetaxel:</u> 17 ^a	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg (14, 15) <u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1x 160 mg (14, 15)	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550 mg <u>Docetaxel:</u> 17 Durchstechflaschen à 160 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg
Cisplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Gemcitabin:</u> 34 ^a	<u>Cisplatin:</u> 75–100 mg/m ² KOF; 141,8–189 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg– 2x 100 mg (14, 15) <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² KOF; 2.362,5 mg; 1x 2.000 mg + 2x 200 mg (14, 15)	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.550–3.400 mg <u>Gemcitabin:</u> 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg + 68 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Cisplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Paclitaxel:</u> 17 ^a	<u>Cisplatin:</u> 80 mg/m ² KOF; 151,2 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 10 mg (14, 15) <u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² KOF; 330,8 mg; 1x 300 mg + 2x 30 mg (14, 15)	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg + 17 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.720 mg <u>Paclitaxel:</u> 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120 mg
Cisplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Cisplatin:</u> 17 ^a <u>Pemetrexed:</u> 17 ^a	<u>Cisplatin:</u> 75 mg/m ² KOF; 141,8 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg (14, 15) <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2x 500 mg (14, 15)	<u>Cisplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2,550 mg <u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin & Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Gemcitabin:</u> 34 ^a	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 1x 600 mg + 1x 450 mg (14, 15) <u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² KOF; 2.362,5 mg; 1x 2.000 mg + 2x 200 mg (14, 15)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg <u>Gemcitabin:</u> 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg + 68 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 81.600 mg
Carboplatin & Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Paclitaxel:</u> 17 ^a	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 1x 600 mg + 1x 450 mg (14, 15) <u>Paclitaxel:</u> 175–200 mg/m ² KOF; 330,8– 378,0 mg; 1x 300 mg + 2x 30 mg– 1x 300 mg + 3x 30 mg (14, 15)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg <u>Paclitaxel:</u> 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg bis zu 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 51 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.120– 6.630 mg

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin & Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Pemetrexed:</u> 17 ^a	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 1x 600 mg + 1x 450 mg (14, 15) <u>Pemetrexed:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 2x 500 mg (14, 15)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg <u>Pemetrexed:</u> 34 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.000 mg
Carboplatin & Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>Vinorelbin:</u> 34 ^a	<u>Carboplatin:</u> 500 mg/m ² KOF; 945 mg; 1x 600 mg + 1x 450 mg (14, 15) <u>Vinorelbin:</u> 25–30 mg/m ² KOF; 47,3– 56,7 mg; 1x 50 mg– 1x 50 mg + 1x 10 mg (14, 15)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 450 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 17.850 mg <u>Vinorelbin:</u> 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 50 mg + 34 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.700– 2.040 mg

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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Carboplatin & nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Carboplatin:</u> 17 ^a <u>nab-Paclitaxel:</u> 51 ^a	<u>Carboplatin:</u> AUC6; 833,9 mg; 1x 600 mg + 1x 150 mg + 2x 50 mg (15-18) <u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² KOF; 189 mg; 2x 100 mg (14, 15)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg + 34 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 14.450 mg <u>nab-Paclitaxel:</u> 102 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.200 mg
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Gemcitabin:</u> 39 ^a	<u>Gemcitabin:</u> 1.000 mg/m ² KOF; 1.890 mg; 1x 2.000 mg (14, 15)	<u>Gemcitabin:</u> 39 Durchstechflaschen à 2.000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 78.000 mg
Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	<u>Vinorelbin:</u> 52 ^a	<u>Vinorelbin:</u> 25–30 mg/m ² KOF; 47,3–56,7 mg; 1x 50 mg– 1x 50 mg + 1x 10 mg (14, 15)	<u>Vinorelbin:</u> 52 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 52 Durchstechflaschen à 50 mg + 52 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.600–3.120 mg

a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.

ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; DDD: Definierte Tagesdosis; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–25 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).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-10, 13) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der Körperoberfläche erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2013 hinzugezogen (15) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (14). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (19). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche Körperoberfläche von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2013 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 165 cm und bei 178 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,4 kg und bei Männern 84,3 kg aufgeführt (15).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (14):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

$$O(\text{♀}) = 68,4^{0,425} \times 165^{0,725} \times 71,84$$

$$O(\text{♀}) = 1,74927654 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♂}) = 84,3^{0,425} \times 178^{0,725} \times 71,84$$

$$O(\text{♂}) = 2,02180619 \text{ m}^2$$

$$O(\text{♀/♂}) = (1,74927654 \text{ m}^2 + 2,02180619 \text{ m}^2) / 2$$

$$O(\text{♀/♂}) = 1,885541365 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche Körperoberfläche von 1,89 m² für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 200 mg zu Beginn jedes 3-wöchigen Zyklus empfohlen (1, 2). Mit einer Packungsgröße von 100 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden zwei Durchstechflaschen pro Zyklus benötigt, bei einer Packungsgröße von 50 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden entsprechend 4 Durchstechflaschen à 50 mg verbraucht. Die Durchstechflaschen werden für die erforderliche Dosis pro Behandlung komplett verbraucht, womit sich bei der Behandlung mit Pembrolizumab kein Verwurf ergibt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr beläuft sich der jährliche Gesamtverbrauch auf 34 Durchstechflaschen à 100 mg bzw. auf 68 Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab pro Patient.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin & Docetaxel

Gemäß der Fachinformationen werden sowohl Cisplatin als auch Docetaxel jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (3, 4). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Patienten von 1,89 m² werden in einem Zyklus somit 141,8 mg Cisplatin und 141,8 mg Docetaxel verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg Cisplatin sowie einer Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel pro Zyklus. Bei jährlich maximal 17 Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin sowie 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel für einen erwachsenen Patienten unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Cisplatin & Gemcitabin

Bei der Kombinationstherapie mit Gemcitabin wird Cisplatin entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75-100 mg/m² KOF verabreicht (3, 5). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² variiert der Verbrauch pro Zyklus somit von 141,8-189,0 mg Cisplatin, also von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Dies entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei jährlich maximal 17 Zyklen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Fachinformation von Gemcitabin empfiehlt eine Dosierung von 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (5). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 2.362,5 mg verabreicht, was einer Durchstechflasche à 2.000 mg und zwei Durchstechflaschen à 200 mg entspricht. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen und unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich somit ein

Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin.

Cisplatin & Paclitaxel

In Kombination mit Paclitaxel wird Cisplatin gemäß Fachinformation in einer Dosis von 80 mg/m² KOF an Tag 2 eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet (3). Bei der zugrunde gelegten KOF von 1,89 m² werden in einem Zyklus somit 151,2 mg Cisplatin verabreicht, was einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg, einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei jährlich maximal 17 Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg, 17 Durchstechflaschen à 50 mg und 17 Durchstechflaschen à 10 mg Cisplatin unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m² KOF, welches einmal innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus angewendet wird (6). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² werden pro Zyklus 330,8 mg, also eine Durchstechflasche à 300 mg sowie zwei Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel verabreicht. Bei jährlich 17 Behandlungszyklen entspricht dies unter Berücksichtigung des Verwurfs einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 34 Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel.

Cisplatin & Pemetrexed

Gemäß Fachinformation wird Cisplatin bei einer Kombinationstherapie mit Pemetrexed an Tag 1 eines 21-tägigen Therapiezyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF angewendet (3). Für einen erwachsenen Patienten werden bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Zyklus 141,8 mg Cisplatin verabreicht, was einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg entspricht. Bei jährlich 17 Zyklen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine Dosierung von 500 mg/m² KOF zu Beginn eines 21-tägigen Zyklus (7). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² eines durchschnittlichen Patienten in Deutschland werden pro Zyklus 945 mg Pemetrexed verabreicht, was einem Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 500 mg entspricht. Bei 17 Zyklen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs ein jährlicher Gesamtverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed.

Cisplatin & Vinorelbin

Bei der Kombinationstherapie mit Vinorelbin wird Cisplatin entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75-100 mg/m² KOF verabreicht (3). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² variiert der Verbrauch pro Zyklus somit von 141,8-189,0 mg Cisplatin, also von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Unter Berücksichtigung des Verwurfs und bei jährlich maximal 17 Zyklen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von

17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 100 mg.

Die Fachinformation von Vinorelbin empfiehlt eine Dosierung von 25-30 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (8). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 47,3-56,7 mg Vinorelbin verabreicht, was in einen Verbrauch von einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg resultiert. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 50 mg und 34 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Carboplatin & Docetaxel

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (9). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² wird in einem Zyklus 945 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten.

Gemäß der Fachinformation wird Docetaxel jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (4). Bei der zugrunde gelegten KOF eines durchschnittlichen Patienten von 1,89 m² werden in einem Zyklus somit 141,8 mg Docetaxel verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel pro Zyklus. Bei jährlich maximal 17 Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel für einen erwachsenen Patienten unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Carboplatin & Gemcitabin

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (9). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² wird in einem Zyklus 945 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten.

Die Fachinformation von Gemcitabin empfiehlt eine Dosierung von 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (5). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag

2.362,5 mg verabreicht, was einer Durchstechflasche à 2.000 mg und zwei Durchstechflaschen à 200 mg entspricht. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin.

Carboplatin & Paclitaxel

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (9). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² wird in einem Zyklus 945 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten.

Die AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung einer vorgegebenen Dosierung (9). Paclitaxel wird einmal innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus in einer Dosierung von 175–200 mg/m² KOF angewendet. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² werden pro Zyklus 330,8–378,0 mg, also eine Durchstechflasche à 300 mg sowie zwei Durchstechflaschen à 30 mg bis zu einer Durchstechflasche à 300 mg und drei Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel verabreicht. Bei jährlich 17 Behandlungszyklen entspricht dies einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 34 Durchstechflaschen à 30 mg bis zu 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 51 Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Carboplatin & Pemetrexed

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin (9) und gemäß der Fachinformation von Pemetrexed (7) werden sowohl Carboplatin als auch Pemetrexed einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF angewendet. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² werden in einem Zyklus jeweils 945 mg Carboplatin und Pemetrexed verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg Carboplatin sowie zwei Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg Carboplatin sowie 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed pro erwachsenen Patienten.

Carboplatin & Vinorelbin

Laut dem Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin einmal innerhalb eines 21-tägigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF (9). Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² wird in einem Zyklus 945 mg Carboplatin verabreicht, was in einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch

entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg pro erwachsenen Patienten.

Die Fachinformation von Vinorelbin empfiehlt eine Dosierung von 25-30 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (8). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 47,3-56,7 mg Vinorelbin verabreicht, was in einen Verbrauch von einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg resultiert. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils zwei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 50 mg und 34 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Carboplatin & nab-Paclitaxel

In der Fachinformation von nab-Paclitaxel wird für Carboplatin eine Dosis von AUC6 empfohlen (10). Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgt anhand der Calvert Formel (18):

$$\text{Carboplatin-Dosis} = \text{Ziel-AUC} \times (\text{glomeruläre Filtrationsrate} + 25)$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wird anhand folgender Formel berechnet (18):

$$\text{GFR} = \text{Geschlecht} \times ((140 - \text{Alter}) / \text{Serumkreatinin}) \times (\text{Gewicht} / 72)$$

Gemäß den Angaben des BiB betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2014 45,6 Jahre für Frauen und 42,9 Jahre für Männer (16). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl und für Männer mit 0,6-1,2 mg/dl angegeben (17). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen sowie 0,90 mg/dl für Männer. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2013 entnommen (15). In Deutschland liegt das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau bei 68,4 kg und das eines erwachsenen Mannes bei 84,3 kg (15).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (18):

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 0,85 \times ((140 - 45,6) / 0,75) \times (68,4 / 72)$$

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 101,6 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = \text{AUC6} \times (101,6 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 759,8 \text{ mg}$$

$$GFR(\hat{\sigma})=1 \times ((140-42,9)/0,90) \times (84,3/72)$$

$$GFR(\hat{\sigma})=126,3 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\hat{\sigma})=AUC6 \times (126,3+25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\hat{\sigma})=907,9 \text{ mg}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 833,9 mg, die einmal pro Zyklus verabreicht wird. In jedem 21-tägigen Zyklus werden somit eine Durchstechflasche à 600 mg, eine Durchstechflasche à 150 mg sowie zwei Durchstechflaschen à 50 mg Carboplatin verbraucht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht unter Berücksichtigung des Verwurfs bei 17 Zyklen 17 Durchstechflaschen à 600 mg, 17 Durchstechflaschen à 150 mg sowie 34 Durchstechflaschen à 50 mg pro erwachsenen Patienten.

Für nab-Paclitaxel empfiehlt die Fachinformation eine Dosierung von 100 mg/m² KOF an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus (10). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 189 mg nab-Paclitaxel verabreicht, was in einen Verbrauch von zwei Durchstechflaschen à 100 mg resultiert. Bei jährlich 17 Zyklen mit jeweils drei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 102 Durchstechflaschen à 100 mg nab-Paclitaxel.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Monotherapien

Gemcitabin

Die Fachinformation von Gemcitabin empfiehlt eine Dosierung von 1.000 mg/m² KOF einmal wöchentlich in den ersten drei Wochen eines jeden 28-tägigen Behandlungszyklus (5). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 1.890 mg Gemcitabin verabreicht, was einer Durchstechflasche à 2.000 mg entspricht. Bei jährlich 13 Zyklen mit jeweils drei Behandlungstagen ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 39 Durchstechflaschen à 2.000 mg Gemcitabin.

Vinorelbin

Die Fachinformation von Vinorelbin empfiehlt die einmal wöchentliche Gabe in einer Dosierung von 25-30 mg/m² KOF (8). Für einen erwachsenen Patienten werden mit einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² pro Behandlungstag 47,3-56,7 mg Vinorelbin verabreicht, was in einen Verbrauch von einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg resultiert. Bei jährlich 52 Zyklen mit jeweils einem Behandlungstag ergibt sich unter Berücksichtigung des Verwurfs somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 52 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 52 Durchstechflaschen à 50 mg und 52 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin.

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

Geben Sie in Tabelle 3–26 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.

Tabelle 3–26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.095,38 €	1.977,22 € (1,77 € ^b ; 116,39 €)
	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 4.133,43 €	3.898,87 € (1,77 € ^b ; 232,79 €)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel	DOCETAXEL ACCORD® 20 mg/1 ml 1 Stück: Taxe-VK = 183,47 €	173,51 € (1,77 € ^b ; 8,19 €)
	DOCETAXEL ACCORD® 80 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 703,28 €	668,66 € (1,77 € ^b ; 32,85 €)
	DOCETAXEL ACCORD® 160 mg/8 ml 1 Stück: Taxe-VK = 1.396,73 €	1.329,20 € (1,77 € ^b ; 65,76 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Cisplatin	CISPLATIN MEDAC® 0,5 mg/ml 10 mg: Taxe-VK = 18,96 €	16,81 € (1,77 € ^b ; 0,38€)
	CISPLATIN MEDAC® 0,5 mg/ml 25 mg: Taxe-VK = 31,37 €	28,63 € (1,77 € ^b ; 0,97 €)
	CISPLATIN MEDAC® 0,5 mg/ml 50 mg: Taxe VK = 51,94 €	44,99 €(1,77 € ^b ; 1,94 €; 3,24 € ^d)
	CISPLATIN MEDAC® 0,5 mg/ml 100 mg: Taxe VK = 92,92 €	85,46 € (1,77 € ^b ; 3,89 €; 1,80 € ^d)
Gemcitabin	GEMCITABIN KABI® 38 mg/ml 200 mg: Taxe-VK = 34,64 €	31,75 € (1,77 € ^b ; 1,12 €)
	GEMCITABIN KABI® 38 mg/ml 1000 mg: Taxe-VK = 132,64 €	125,10 € (1,77 € ^b ; 5,77 €)
	GEMCITABIN KABI® 38 mg/ml 2000 mg: Taxe-VK = 255,15 €	241,79 € (1,77 € ^b ; 11,59 €)
Paclitaxel	PACLITAXEL HEXAL® 6 mg/ml 30 mg: Taxe-VK = 127,27 €	119,98 € (1,77 € ^b ; 5,52 €)
	PACLITAXEL HEXAL® 6 mg/ml 100 mg: Taxe-VK = 400,57 €	380,31 € (1,77 € ^b ; 18,49 €)
	PACLITAXEL HEXAL® 6 mg/ml 150 mg: Taxe-VK = 595,77 €	566,25 € (1,77 € ^b ; 27,75 €)
	PACLITAXEL HEXAL® 6 mg/ml 300 mg: Taxe-VK = 1.181,43 €	1.124,11 € (1,77 € ^b ; 55,55 €)
Pemetrexed	ALIMTA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 521,77 €	460,49 € (1,77 € ^b ; 28,28 €; 31,23 € ^d)
	ALIMTA® 500 mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.533,24 €	2.077,31 €(1,77 € ^b ; 141,40 €; 312,76 € ^d)
Vinorelbin	VINORELBIN AXIOS® 10 mg/ml 10 mg: Taxe-VK = 39,25 €	36,14 € (1,77 € ^b ; 1,34 €)
	VINORELBIN AXIOS® 10 mg/ml 50 mg: Taxe-VK = 152,31 €	143,83 € (1,77 € ^b ; 6,71 €)
	VINORELBIN AXIOS® 10 mg/ml 100 mg: Taxe-VK = 293,68 €	278,49 € (1,77 € ^b ; 13,42 €)
	VINORELBIN AXIOS® 10 mg/ml 500 mg: Taxe VK = 1.424,23 €	1.355,39 € (1,77 € ^b ; 67,07 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Carboplatin	CARBOPLATIN ACCORD® 10 mg/ml 50 mg: Taxe-VK = 34,37 €	31,49 € (1,77 € ^b ; 1,11 €)
	CARBOPLATIN ACCORD® 10 mg/ml 150 mg: Taxe-VK = 82,92 €	77,74 € (1,77 € ^b ; 3,41 €)
	CARBOPLATIN ACCORD® 10 mg/ml 450 mg: Taxe-VK = 228,44 €	216,35 € (1,77 € ^b ; 10,32 € ^d)
	CARBOPLATIN ACCORD® 10 mg/ml 600 mg: Taxe-VK = 300,51 €	285,00 € (1,77 € ^b ; 13,74 €)
Nab-Paclitaxel	ABRXANE® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 415,56 €	391,39 € (1,77 € ^b ; 22,40 €)
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3–26 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für die Therapien ab dem 15.12.2016 (20). Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V gültig vom 01.08.2010 bis 31.12.2017

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3–25) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3–26) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (1, 2). Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Pembrolizumab mit je 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung beträgt 2.095,38 € für eine Packung mit je 4 ml à 25 mg/ml (entsprechend 100 mg) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 4.133,43 €

Tabelle 3–27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patient

Bezeichnung	KEYTRUDA® (Pembrolizumab)	
	50 mg (1 Stück)	100 mg (4 ml à 25 mg/ml)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	2.095,38 €	4.133,43 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-116,39 €	-232,79 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	1.977,22 €	3.898,87 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (3.898,87 €x 2 Gaben) bis 17 Zyklen x (1.977,22 €x 4 Gaben) = 132.561,58 €-134.450,96 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von KEYTRUDA® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 1.977,22 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 3.898,87 € für die 100 mg (4 ml à 25 mg/ml) Packung.

Gemäß Fachinformation von KEYTRUDA® (Pembrolizumab) werden pro Patient und Behandlungszyklus 200 mg gegeben (1, 2).

Die Behandlung erfolgt in einem 21-tägigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Pro Jahr werden für einen durchschnittlichen Patienten 34 Durchstechflaschen à 100 mg oder 68 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Insgesamt entstehen der GKV somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 132.561,58 € bis 134.450,96 € pro Patient.

Angaben zu den Kosten von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin & Docetaxel

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin 10 mg beträgt 18,96 € je Stück, für Cisplatin 25 mg 31,37 €, für Cisplatin 50 mg 51,94 € und für Cisplatin 100 mg 92,92 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung mit je einer Durchstechflasche Docetaxel 20 mg/1 ml beträgt 183,47 €, für Docetaxel 80 mg/4 ml 703,47 € und für Docetaxel 160 mg/8 ml 1.396,73 €

Tabelle 3–28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Docetaxel

Bezeichnung	CISPLATIN MEDAC® (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung			
	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,96 €	31,37 €	51,94 €	92,92 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,38 €	-0,97 €	-1,94 €	-3,89 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	-3,24 €	-1,80 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,81 €	28,63 €	44,99 €	85,46 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (85,46 € x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (44,99 € x 1 Gabe) = 2.217,65 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-lsg.		
	20 mg/1 ml (1 Stück)	80 mg/4 ml (1 Stück)	160 mg/8 ml (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	183,47 €	703,28 €	1.396,73 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-8,19 €	-32,85 €	-65,76 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	173,51 €	668,66 €	1.329,20 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (1.329,20 € x 1 Gabe) = 22.596,40 €		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg.: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Der Taxe-VK für Cisplatin und Docetaxel beruhen auf den Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® bzw. DOCETAXEL ACCORD®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,81 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 28,63 € für die 25 mg (ein Stück) Packung,
- 44,99 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 85,46 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von DOCETAXEL ACCORD® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 173,51 € für die 20 mg/1 ml (ein Stück) Packung,
- 668,66 € für die 80 mg/4 ml (ein Stück) Packung,
- 1.329,20 € für die 160 mg/8 ml (ein Stück) Packung.

Sowohl Cisplatin als auch Docetaxel werden einmal pro 21-tägigen zu je 75 mg/m² verabreicht (3, 4), was bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg Cisplatin sowie einer Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Cisplatin-Behandlung von 2.217,65 € pro Patient. Die jährlich verbrauchten 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel entsprechen jährlichen Arzneimittelkosten von 22.596,40 € für die Behandlung mit Docetaxel.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Docetaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 24.814,05 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cisplatin & Gemcitabin

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin 10 mg beträgt 18,96 € je Stück, für Cisplatin 25 mg 31,37 € für Cisplatin 50 mg 51,94 € und für Cisplatin 100 mg 92,92 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Gemcitabin 200 mg beträgt 34,64 € für Gemcitabin 1.000 mg 132,64 € und für Gemcitabin 2.000 mg 255,15 €

Tabelle 3–30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin

Bezeichnung	CISPLATIN MEDAC® (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung			
	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,96 €	31,37 €	51,94 €	92,92 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,38 €	-0,97 €	-1,94 €	-3,89 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	-3,24 €	-1,80 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,81 €	28,63 €	44,99 €	85,46 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (85,46 € x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (44,99 € x 1 Gabe) bis 17 Zyklen x (85,46 € x 2 Gaben) = 2.217,65 €-2.905,64 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Inf.-lsg.		
	200 mg	1.000 mg	2.000 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,64 €	132,64 €	255,15 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,12 €	-5,77 €	-11,59 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,75 €	125,10 €	241,79 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (241,79 € x 2 Gaben) + 17 Zyklen x (2 x 31,75 € x 2 Gaben) = 10.379,86 €		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg.: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Der Taxe-VK für Cisplatin und Gemcitabin beruhen auf den Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® bzw. GEMCITABIN KABI®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,81 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 28,63 € für die 25 mg (ein Stück) Packung,
- 44,99 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 85,46 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von GEMCITABIN KABI® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,75 € für die 200 mg (ein Stück) Packung,
- 125,10 € für die 1.000 mg (ein Stück) Packung,
- 241,79 € für die 2.000 mg (ein Stück) Packung.

Cisplatin wird in der Kombination mit Gemcitabin einmal pro 21-tägigen in einer empfohlenen Dosierung von 75-100 mg/m² KOF verabreicht (3, 5), was bei einem

erwachsenen Patienten einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Cisplatin-Behandlung von 2.217,65 €–2.905,64 € pro Patient.

Bei einer zweimaligen Gabe von Gemcitabin pro 21-tägigem Zyklus (5) beträgt der Verbrauch an Gemcitabin pro Behandlungstag eine Durchstechflasche à 2.000 mg und zwei Durchstechflaschen à 200 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 10.379,86 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 12.597,51 €–13.285,50 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cisplatin & Paclitaxel

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin 10 mg beträgt 18,96 € je Stück, für Cisplatin 25 mg 31,37 € für Cisplatin 50 mg 51,94 € und für Cisplatin 100 mg 92,92 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Paclitaxel 30 mg beträgt 127,27 € für Paclitaxel 100 mg 400,57 € für Paclitaxel 150 mg 595,77 € und für eine Packung Paclitaxel 300 mg 1.181,43 €

Tabelle 3–32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel

Bezeichnung	CISPLATIN MEDAC® (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung			
	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,96 €	31,37 €	51,94 €	92,92 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,38 €	-0,97 €	-1,94 €	-3,89 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	-3,24 €	-1,80 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,81 €	28,63 €	44,99 €	85,46 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (85,46 €x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (44,99 € x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (16,81 €x 1 Gabe) = 2.503,42 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–33: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	PACLITAXEL HEXAL® (Paclitaxel) 6 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	30 mg	100 mg	150 mg	300 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	127,27 €	400,57 €	595,77 €	1.181,43 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-5,52 €	-18,49 €	-27,75 €	-55,55 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	119,98 €	380,31 €	566,25 €	1.124,11 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (1.124,11 €x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (119,98 €x 2 Gaben) = 23.189,19 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg.: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Der Taxe-VK für Cisplatin und Paclitaxel beruhen auf den Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC[®] bzw. PACLITAXEL HEXAL[®], die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,81 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 28,63 € für die 25 mg (ein Stück) Packung,
- 44,99 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 85,46 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von PACLITAXEL HEXAL[®] ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 119,98 € für die 30 mg (ein Stück) Packung,
- 380,31 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 566,25 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 1.124,11 € für die 300 mg (ein Stück) Packung.

Cisplatin wird in der Kombination mit Paclitaxel einmal pro 21-tägigen in einer empfohlenen Dosierung von 80 mg/m² KOF verabreicht (3), was bei einem erwachsenen Patienten einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg, einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg, 17 Durchstechflaschen à 50 mg und 17 Durchstechflaschen à 10 mg Cisplatin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Cisplatin-Behandlung von 2.503,42 € pro Patient.

Die Dosierung von Paclitaxel ist laut Fachinformation 175 mg/m² KOF, welches einmal pro 21-tägigen Zyklus angewendet wird (6). Der Verbrauch an Paclitaxel pro Zyklus beläuft sich auf eine Durchstechflasche à 300 mg und zwei Durchstechflaschen à 30 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 34 Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 23.189,19 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 25.692,61 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cisplatin & Pemetrexed

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin 10 mg beträgt 18,96 € je Stück, für Cisplatin 25 mg 31,37 €, für Cisplatin 50 mg 51,94 € und für Cisplatin 100 mg 92,92 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Pemetrexed 100 mg beträgt 521,77 € und für eine Packung Pemetrexed 500 mg 2.533,24 €

Tabelle 3–34: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed

Bezeichnung	CISPLATIN MEDAC® (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung			
	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,96 €	31,37 €	51,94 €	92,92 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,38 €	-0,97 €	-1,94 €	-3,89 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	-3,24 €	-1,80 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,81 €	28,63 €	44,99 €	85,46 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (85,46 €x 1 Gabe) +17 Zyklen x (44,99 € x 1 Gabe) = 2.217,65 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–35: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	ALIMTA® (Pemetrexed) Pulv. zur Herst. eines Konz. zur Herst. einer Inf.-lsg.	
	100 mg	500 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	521,77 €	2.533,24 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-28,28 €	-141,40 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-31,23 €	312,76 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	460,49 €	2.077,31 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (2.077,31 €x 2 Gaben) = 70.628,54 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Herst.: Herstellung; Inf.-lsg.: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; Konz.: Konzentrat; Pulv.: Pulver; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Der Taxe-VK für Cisplatin und Pemetrexed beruhen auf den Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® bzw. ALIMTA®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,81 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 28,63 € für die 25 mg (ein Stück) Packung,
- 44,99 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 85,46 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von ALIMTA® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 460,49 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 2.077,31 € für die 500 mg (ein Stück) Packung.

Cisplatin wird in der Kombination mit Pemetrexed einmal pro 21-tägigen in einer empfohlenen Dosierung von 75 mg/m² KOF verabreicht (3), was bei einem erwachsenen Patienten einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer

Durchstechflasche à 50 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg Cisplatin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Cisplatin-Behandlung von 2.217,65 € pro Patient.

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine einmalige Gabe in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF pro 21-tägigen Zyklus (7). Dies entspricht einem Verbrauch an Pemetrexed pro Zyklus von zwei Durchstechflaschen à 500 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 70.628,54 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 72.846,19 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Cisplatin & Vinorelbin

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Cisplatin 10 mg beträgt 39,25 € je Stück, für Cisplatin 25 mg 31,37 € für Cisplatin 50 mg 51,94 € und für Cisplatin 100 mg 92,92 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Vinorelbin 10 mg beträgt 39,25 € für Vinorelbin 50 mg 152,31 € für Vinorelbin 100 mg 293,68 € und für eine Packung Vinorelbin 500 mg 1.424,23 €

Tabelle 3–36: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Cisplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Vinorelbin

Bezeichnung	CISPLATIN MEDAC® (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung			
	10 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	18,96 €	31,37 €	51,94 €	92,92 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-0,38 €	-0,97 €	-1,94 €	-3,89 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	-3,24 €	-1,80 €
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	16,81 €	28,63 €	44,99 €	85,46 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (44,99 € x 2 Gaben) + 17 Zyklen x (85,46 € x 1 Gabe bis 17 Zyklen x (85,46 € x 2 Gaben)) = 2.217,65 € – 2.905,64 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–37: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Cisplatin

Bezeichnung	VINORELBIN AXIOS® (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-lsg.			
	10 mg	50 mg	100 mg	500 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	39,25 €	152,31 €	293,68 €	1.424,23 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,34 €	-6,71 €	-13,42 €	-67,07 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	36,14 €	143,83 €	278,49 €	1.355,39 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (143,83 €x 2 Gaben) bis 17 Zyklen x (143,83 €x 2 Gaben) + 17 Zyklen x (36,14 €x 2 Gaben) = 4.890,22 €-6.118,98 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Der Taxe-VK für Cisplatin und Gemcitabin beruhen auf den Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® bzw. VINORELBIN AXIOS®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CISPLATIN MEDAC® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 16,81 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 28,63 € für die 25 mg (ein Stück) Packung,
- 44,99 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 85,46 € für die 100 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von VONORELBIN AXIOS® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 36,14 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 143,83 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 278,49 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 1.355,39 € für die 500 mg (ein Stück) Packung.

Cisplatin wird in der Kombination mit Vinorelbin einmal pro 21-tägigen in einer empfohlenen Dosierung von 75-100 mg/m² KOF verabreicht (3), was bei einem erwachsenen Patienten einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 100 mg und einer Durchstechflasche à 50 mg bis zu zwei Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 100 mg und 17 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 100 mg Cisplatin ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten für die Cisplatin-Behandlung von 2.217,65 €–2.905,64 € pro Patient.

Bei einer zweimaligen Gabe von Vinorelbin in einer Dosierung von 25–30 mg pro 21-tägigem Zyklus (8) beträgt der Verbrauch an Vinorelbin pro Behandlungstag eine Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 50 mg und 34 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 4.890,22 €–6.118,98 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Cisplatin und Vinorelbin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 7.107,87 €–9.024,62 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Angaben zu den Kosten von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Carboplatin & Docetaxel

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 € für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung mit je einer Durchstechflasche Docetaxel 20 mg/1 ml beträgt 183,47 € für Docetaxel 80 mg/4 ml 703,47 € und für Docetaxel 160 mg/8 ml 1.396,73 €

Tabelle 3–38: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Docetaxel

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (285,00 €x 1 Gabe) + 17 x (216,35 €x 1 Gabe) = 8.522,95 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–39: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-lsg.		
	20 mg/1 ml (1 Stück)	80 mg/4 ml (1 Stück)	160 mg/8 ml (1 Stück)
Packungsgröße			
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	183,47 €	703,28 €	1.396,73 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-8,19 €	-32,85 €	-65,76 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	173,51 €	668,66 €	1.329,20 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (1.329,20 €x 1 Gabe) = 22.596,40 €		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Der Taxe-VK für Carboplatin und Docetaxel beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] bzw. DOCETAXEL ACCORD[®], die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von DOCETAXEL ACCORD[®] ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 173,51 € für die 20 mg/1 ml (ein Stück) Packung,
- 668,66 € für die 80 mg/4 ml (ein Stück) Packung,
- 1.329,20 € für die 160 mg/8 ml (ein Stück) Packung.

Gemäß dem G-BA-Beschluss wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF angewendet (9). Dies entspricht einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 8.522,95 €

Docetaxel wird einmal pro 21-tägigen zu je 75 mg/m² verabreicht (4), was bei einem erwachsenen Patienten einer Durchstechflasche à 160 mg Docetaxel pro Zyklus entspricht. Die jährlich verbrauchten 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel entsprechen jährlichen Arzneimittelkosten von 22.596,40 € für die Behandlung mit Docetaxel.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Docetaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 31.119,35 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin & Gemcitabin

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 €, für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Gemcitabin 200 mg beträgt 34,64 € für Gemcitabin 1.000 mg 132,64 € und für Gemcitabin 2.000 mg 255,15 €

Tabelle 3–40: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Gemcitabin

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (285,00 €x 1 Gabe) + 17 x (216,35 €x 1 Gabe) = 8.522,95 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–41: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Inf.-lsg.		
	200 mg	1.000 mg	2.000 mg
Packungsgröße			
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,64 €	132,64 €	255,15 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,12 €	-5,77 €	-11,59 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,75 €	125,10 €	241,79 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (241,79 €x 2 Gaben) + 17 Zyklen x (2x 31,75 €x 2 Gaben) = 10.379,86 €		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Der Taxe-VK für Carboplatin und Gemcitabin beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] bzw. GEMCITABIN KABI[®], die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von GEMCITABIN KABI[®] ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,75 € für die 200 mg (ein Stück) Packung,
- 125,10 € für die 1.000 mg (ein Stück) Packung,
- 241,79 € für die 2.000 mg (ein Stück) Packung.

Gemäß dem G-BA-Beschluss wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF angewendet (9). Dies entspricht einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 8.522,95 €

Bei einer zweimaligen Gabe von Gemcitabin pro 21-tägigem Zyklus (5) beträgt der Verbrauch an Gemcitabin pro Behandlungstag eine Durchstechflasche à 2.000 mg und zwei Durchstechflaschen à 200 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 2.000 mg und 68 Durchstechflaschen à 200 mg Gemcitabin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 10.379,86 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 18.902,81 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin & Paclitaxel

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 € für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Paclitaxel 30 mg beträgt 127,27 € für Paclitaxel 100 mg 400,57 € für Paclitaxel 150 mg 595,77 € und für eine Packung Paclitaxel 300 mg 1.181,43 €

Tabelle 3–42: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Paclitaxel

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (285,00 €x 1 Gabe) + 17 x (216,35 €x 1 Gabe) = 8.522,95 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–43: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	PACLITAXEL HEXAL® (Paclitaxel) 6 mg/ml Inf.lsg.-Konzentrat			
	30 mg	100 mg	150 mg	300 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	127,27 €	400,57 €	595,77 €	1.181,43 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-5,52 €	-18,49 €	-27,75 €	-55,55 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	119,98 €	380,31 €	566,25 €	1.124,11 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (1.124,11 €x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (2x 119,98 €x 1 Gaben) bis 17 Zyklen x (1.124,11 €x 1 Gabe) + 17 Zyklen x (3x 119,98 €x 1 Gabe) = 23.189,19 €-25.228,85 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Der Taxe-VK für Carboplatin und Paclitaxel beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD® bzw. PACLITAXEL HEXAL®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von PACLITAXEL HEXAL® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 119,98 € für die 30 mg (ein Stück) Packung,
- 380,31 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 566,25 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 1.124,11 € für die 300 mg (ein Stück) Packung.

Gemäß dem G-BA-Beschluss wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m^2 KOF angewendet (9). Dies entspricht einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 8.522,95 €

Die Dosierung von Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin ist $175\text{--}200 \text{ mg/m}^2$ KOF, welches einmal pro 21-tägigen Zyklus angewendet wird (6). Der Verbrauch an Paclitaxel pro Zyklus beläuft sich auf eine Spanne von einer Durchstechflasche à 300 mg und zwei Durchstechflaschen à 30 mg bis zu einer Durchstechflasche à 300 mg und drei Durchstechflaschen à 30 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 34 Durchstechflaschen à 30 mg bis zu 17 Durchstechflaschen à 300 mg und 51 Durchstechflaschen à 30 mg Paclitaxel pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 23.189,19 €–25.228,85 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 31.712,14 €–33.751,80 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin & Pemetrexed

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 €, für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Pemetrexed 100 mg beträgt 521,77 € und für eine Packung Pemetrexed 500 mg 2.533,24 €

Tabelle 3–44: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Pemetrexed

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (285,00 €x 1 Gabe) + 17 x (216,35 €x 1 Gabe) = 8.522,95 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–45: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	ALIMTA® (Pemetrexed) Pulv. zur Herst. eines Konz. zur Herst. einer Inf.-lsg.	
	100 mg	500 mg
Packungsgröße		
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	521,77 €	2.533,24 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-28,28 €	-141,40 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	-31,23 €	312,76 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	460,49 €	2.077,31 €
Maximale Arzneimittelkosten		
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (2.077,31 €x 2 Gaben) = 70.628,54 €	
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Herst.: Herstellung; Inf.-lsg.: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; Konz.: Konzentrat; Pulv.: Pulver; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis;		

Der Taxe-VK für Carboplatin und Pemetrexed beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] bzw. ALIMTA[®], die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von ALIMTA[®] ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 460,49 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 2.077,31 € für die 500 mg (ein Stück) Packung.

Gemäß dem G-BA-Beschluss wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF angewendet (9). Dies entspricht einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 8.522,95 €

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine einmalige Gabe in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF pro 21-tägigen Zyklus (7). Dies entspricht einem Verbrauch an Pemetrexed pro Zyklus von zwei Durchstechflaschen à 500 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 500 mg Pemetrexed pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 70.628,54 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Pemetrexed somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 79.151,49 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Carboplatin & Vinorelbin

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 €, für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Vinorelbin 10 mg beträgt 39,25 €, für Vinorelbin 50 mg 152,31 €, für Vinorelbin 100 mg 231,34 € und für eine Packung Vinorelbin 500 mg 1.424,23 €

Tabelle 3–46: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Vinorelbin

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (285,00 €x 1 Gabe) + 17 x (216,35 €x 1 Gabe) = 8.522,95 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–47: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	VINOELBIN AXIOS® (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-lsg.			
	10 mg	50 mg	100 mg	500 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	39,25 €	152,31 €	293,68 €	1.424,23 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,34 €	-6,71 €	-13,42 €	-67,07 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	36,14 €	143,83 €	278,49 €	1.355,39 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (143,83 €x 2 Gaben) bis 17 Zyklen x (143,83 €x 2 Gaben) + 17 Zyklen x (36,14 €x 2 Gaben) = 4.890,22 €-6.118,98 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Der Taxe-VK für Carboplatin und Vinorelbin beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] bzw. VINOURELBIN AXIOS[®], die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD[®] je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die einzelnen Wirkstärken von VINOURELBIN AXIOS[®] ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 36,14 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 143,83 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 278,49 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 1.355,39 € für die 500 mg (ein Stück) Packung.

Gemäß dem G-BA-Beschluss wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² KOF angewendet (9). Dies entspricht einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg und einer Durchstechflasche à 450 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg und 17 Durchstechflaschen à 450 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 8.522,95 €

Bei einer zweimaligen Gabe von Vinorelbin in einer Dosierung von 25–30 mg pro 21-tägigem Zyklus (8) beträgt der Verbrauch an Vinorelbin pro Behandlungstag eine Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 34 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 34 Durchstechflaschen à 50 mg und 34 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 4.890,22 €–6.118,98 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Vinorelbin somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 13.413,17 €–14.641,93 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Angaben zu den Kosten von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel***Carboplatin & nab-Paclitaxel***

Der Apothekenverkaufspreis für eine Packung Carboplatin 50 mg beträgt 34,37 € je Stück, für Carboplatin 150 mg 82,92 €, für Carboplatin 450 mg 228,44 € und für Carboplatin 600 mg 300,51 €

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung nab-Paclitaxel 100 mg beträgt 415,56 €

Tabelle 3–48: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Carboplatin pro Patient für die Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel

Bezeichnung	CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Inf.-lsg.-Konzentrat			
	50 mg	150 mg	450 mg	600 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,37 €	82,92 €	228,44 €	300,51 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,11 €	-3,41 €	-10,32 €	-13,74 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,49 €	77,74 €	216,35 €	285,00 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	(17 Zyklen x 285,00 €) + (17 Zyklen x 77,74 €) + (17 Zyklen x 2 x 31,49 €) = 7.237,24 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Tabelle 3–49: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie nab-Paclitaxel pro Patient für die Kombinationstherapie mit Carboplatin

Bezeichnung	ABRAXANE® (nab-Paclitaxel) Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension.
Packungsgröße	100 mg (1 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	415,56 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-22,40 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	391,39 €
Maximale Arzneimittelkosten	
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	17 Zyklen x (2 x 391,39 € x 3 Gaben) = 39.921,78 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis;	

Der Taxe-VK für Carboplatin und nab-Paclitaxel beruhen auf den Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD® bzw. ABRAXANE®, die als preisgünstigste Präparate aus der Lauer-Taxe entnommen wurden (20).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken von CARBOPLATIN ACCORD® je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,49 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 77,74 € für die 150 mg (ein Stück) Packung,
- 216,35 € für die 450 mg (ein Stück) Packung,
- 285,00 € für die 600 mg (ein Stück) Packung.

Für die 100 mg (1 Stück)-Packung von ABRAXANE® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von 391,39 €

Gemäß der Fachinformation von nab-Paclitaxel wird Carboplatin einmal pro 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von AUC6 angewendet (10). Bei einem durchschnittlichen erwachsenen Patienten entspricht dies einer Dosierung von 833,9 mg (siehe auch 3.3.2). Dies resultiert in einem Verbrauch an Carboplatin von einer Durchstechflasche à 600 mg, einer Durchstechflasche à 150 mg und zwei Durchstechflaschen à 50 mg pro Zyklus. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 600 mg, 17 Durchstechflaschen à

150 mg sowie 34 Durchstechflaschen à 50 mg und somit jährliche Arzneimittelkosten von 7.237,24 €

Bei einer dreimaligen Gabe von nab-Paclitaxel in einer Dosierung von 100 mg/m² KOF pro 21-tägigem Zyklus (10) beträgt der Verbrauch an nab-Paclitaxel pro Behandlungstag zwei Durchstechflaschen à 100 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 102 Durchstechflaschen à 100 mg nab-Paclitaxel pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 39.921,78 €

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 47.159,02 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Angaben zum Behandlungsmodus von Monotherapien

Gemcitabin

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Gemcitabin 200 mg beträgt 34,64 € für Gemcitabin 1.000 mg 132,64 € und für Gemcitabin 2.000 mg 255,15 €

Tabelle 3–50: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin pro Patient

Bezeichnung	GEMCITABIN KABI® (Gemcitabin) 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Inf.-lsg.		
	200 mg	1.000 mg	2.000 mg
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	34,64 €	132,64 €	255,15 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,12 €	-5,77 €	-11,59 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	31,75 €	125,10 €	241,79 €
Maximale Arzneimittelkosten			
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	13 Zyklen x (241,79 € x 3 Gaben) = 9.429,81 €		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis			

Der Taxe-VK für Gemcitabin beruht auf den Wirkstärken von GEMCITABIN KABI®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (20).

Für die einzelnen Wirkstärken von GEMCITABIN KABI® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 31,75 € für die 200 mg (ein Stück) Packung,
- 125,10 € für die 1.000 mg (ein Stück) Packung,
- 241,79 € für die 2.000 mg (ein Stück) Packung.

Gemcitabin wird dreimal pro 28-tägigem Zyklus verabreicht (5), wobei der Verbrauch an Gemcitabin pro Behandlungstag eine Durchstechflasche à 2.000 mg beträgt. Bei jährlich 13 Zyklen ergibt sich daraus ein jährlicher Verbrauch von 39 Durchstechflaschen à 2.000 mg Gemcitabin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 9.429,81 €

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Vinorelbin

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Vinorelbin 10 mg beträgt 39,25 € für Vinorelbin 50 mg 152,31 € für Vinorelbin 100 mg 231,34 € und für eine Packung Vinorelbin 500 mg 1.424,23 €

Tabelle 3–51: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vinorelbin pro Patient

Bezeichnung	VINORELBIN AXIOS® (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-lsg.			
	10 mg	50 mg	100 mg	500 mg
Packungsgröße				
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	39,25 €	152,31 €	231,34 €	1.424,23 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-1,34 €	-6,71 €	-13,42 €	-67,07 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	36,14 €	143,83 €	216,15 €	1.355,39 €
Maximale Arzneimittelkosten				
Maximale Arzneimittelkosten pro Patient aus GKV-Perspektive	52 Zyklen x (143,83 € x 1 Gabe) bis 52 Zyklen x (143,83 € x 1 Gaben) + 52 Zyklen x (36,14 € x 1 Gabe) = 7.479,16 €–9.358,44 €			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Inf.-lsg: Infusionslösung; k. A.: Keine Angabe; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis				

Der Taxe-VK für Vinorelbin beruht auf den Wirkstärken von VINORELBIN AXIOS®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (20).

Für die einzelnen Wirkstärken von VINORELBIN AXIOS® ergibt sich unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte je Packung ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive von:

- 36,14 € für die 10 mg (ein Stück) Packung,
- 143,83 € für die 50 mg (ein Stück) Packung,
- 216,15 € für die 100 mg (ein Stück) Packung,
- 1.355,39 € für die 500 mg (ein Stück) Packung.

Bei einer einmaligen Gabe von Vinorelbin in einer Dosierung von 25–30 mg pro 7-tägigem Zyklus (8) beträgt der Verbrauch an Vinorelbin pro Zyklus eine Durchstechflasche à 50 mg bis zu einer Durchstechflasche à 50 mg und einer Durchstechflasche à 10 mg. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 52 Durchstechflaschen à 50 mg bis zu 52 Durchstechflaschen à 50 mg und 52 Durchstechflaschen à 10 mg Vinorelbin pro Patient und somit jährliche Arzneimittelkosten von 7.479,16 €–9.358,44 €

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–52 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3–52: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		PD-L1-Testung (Biomarker)	1	1
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-lsg., 2,5–4,5 l/m ² KOF/Tag	1	17
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-lsg., 40 ml/m ² KOF	1	17
		Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	1	17
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1	17

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
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	1	17
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®) in Kombination	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	2	34

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
Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Orale Gabe: 20 mg Dexamethason	1	17
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i. v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i. v.	1	17
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	1	17
Pemetrexed (ALIMTA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Zweimal tägliche orale Gabe: Dexamethason (2x 4 mg/Tag, oral)	3	51
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350–1000 µg).	21	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg).	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	17

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
Vinorelbin (VINOELBIN AXIOS®) in Kombination	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2	34
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	2	34
Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3	51
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	3	51
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	39
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	39
Vinorelbin (VINOELBIN AXIOS®) als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	52
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	1	52
ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; Inf.-lsg.: Infusionslösung; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–52 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3–52 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1–8, 10, 13).

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden für ein Jahr hochgerechnet. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie zum Beispiel die Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 2). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1 positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab laut Fachinformation notwendig (1, 2) und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren. Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 37,05 € abrechnungsfähig (22).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1, 2). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®)

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Prä- und Posthydratation

Um eine schwer wiegenden Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen (3). Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit mindestens 0,5–1,5 Liter isotonischer Kochsalzlösung (0,9 %)/m² KOF als Infusion über mindestens zwei bis drei Stunden notwendig. Nach der Anwendung von Cisplatin ist für mindestens die folgenden sechs bis zwölf Stunden eine Flüssigkeitszufuhr von zwei bis drei Litern 0,9 %iger Kochsalzlösung/m² KOF mit 5 %iger Glucoselösung im Verhältnis 1:1,5 sicherzustellen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von 2,5–4,5 l/m² KOF/Tag Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² (14, 15) werden 4,7–8,5 Liter 0,9 %ige Kochsalzlösung benötigt. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Packung Natriumchlorid 0,9 % BRAUN Ecobag Infusionslösung (4x 3.000 ml pro Packung) von 2,60 € je Liter herangezogen. Für die zu applizierende Menge werden mindestens 2x 3.000 ml bis maximal 3x 3.000 ml Natriumchlorid 0,9 % BRAUN Ecobag Infusionslösung benötigt, wodurch sich ein abrechenbarer Preis von 15,59 €–23,38 € ergibt.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol (20 % Infusionslösung, 40 ml/m² KOF)

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen (3). Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe einer 20 %igen Mannitollösung (8 g/m² KOF = 40 ml/m² KOF) (nicht mit Schleifendiuretika) eingeleitet. Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² (14, 15) werden 75,6 ml 20 %ige Mannitollösung benötigt. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Mannitol Infusionslösung 20 (10x 250 ml pro Packung) von 9,11 € je 250 ml herangezogen.

Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische Untersuchung

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin ist eine sorgfältige Untersuchung des Gehörorgans (inkl. Audiogramm) sowohl vor Behandlungsbeginn als auch vor jedem therapeutischen Wiederholungskurs nötig (3). Für diese Tonschwellenaudiometrische Untersuchung kann gemäß EBM 09320 ein Betrag von 15,34 € abgerechnet werden (22).

Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden

Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 1 Stunde (3). Hinzu kommt die erforderliche Infusionszeit zur Prä- und Posthydratation. Für diese praxisklinische Betreuung von mehr als vier Stunden ist gemäß EBM 01511 ein Betrag von 99,66 € abrechnungsfähig (22).

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®)*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (13). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion über einen Zeitraum von 15–60 Minuten (13). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (4). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,38 € abrechnungsfähig (22).

Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 10 Minuten

Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (6). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Prämedikation mit 20 mg Dexamethason

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (6). Hierzu zählt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason, die bei oraler Anwendung ca. 12 und 6 Stunden oder bei intravenöser Anwendung 30–60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis der DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg und 8 mg Tabletten (100 Stück pro Packung) herangezogen. Mit der Gabe von zwei Tabletten à 8 mg sowie einer Tablette à 4 mg ergibt sich ein Apothekenabgabepreis von 3,20 €(20).

Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (6). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin, die 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis der DIPHENHYDRAMIN HEVERT 20 mg Ampullen (100 Stück pro Packung) herangezogen, was einem Apothekenabgabepreis von 1,86 €pro Behandlung entspricht (20).

Prämedikation mit 50 mg Ranitidin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten erfolgen (6). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg Ranitidin, die 30-60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis der RANITIDIN ratiopharm 50 mg/5 ml Injektionslösung (5x 5 ml pro Packung) herangezogen, was einem Apothekenabgabepreis von 2,61 € pro Behandlung entspricht (20).

Praxisklinische Betreuung, Dauermehr als 2 Stunden

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 3 Stunden (6). Hinzukommt die Betreuungszeit für die notwendige Prämedikation. Für die praxisklinische Betreuung von mehr als zwei Stunden ist gemäß EBM 01510 ein Betrag von 52,39 € abrechnungsfähig (22).

Pemetrexed (ALIMTA®)*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Pemetrexed ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (7). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 €je Einheit abrechnungsfähig (21).

Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason

Gemäß Fachinformation von Pemetrexed muss eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid erfolgen, was einer zweimal täglichen oralen Gabe von 4 mg Dexamethason entspricht (7).

Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Tablette DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg (100 Stück pro Packung) von 1,55 € pro Stück herangezogen (20).

Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350–1000 µg)

Zur Reduktion der Toxizität müssen Patienten laut Fachinformation sieben Tage vor der ersten Dosis Pemetrexed mindestens fünf Dosen Folsäure erhalten, anschließend täglich eine orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350–1000 µg) sowie für weitere 21 Tage nach der letzten Pemetrexed-Dosis (7). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis der FOLSÄURE 400 µg VIABI Tabletten (250 Stück pro Packung) von 0,08 € pro Behandlung (2 Stück) herangezogen (20).

Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)

Die mit Pemetrexed behandelten Patienten müssen gemäß Fachinformation eine intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg) in der Woche vor der ersten Pemetrexed-Dosis erhalten sowie nach jedem dritten Behandlungszyklus (7). Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung werden hier der Kosten einer Injektion VITAMIN B12 1000 µg Jenapharm Ampulen (5 Stück pro Packung) von 0,82 € pro Stück herangezogen (20).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pemetrexed erfolgt als intravenöse Infusion über zehn Minuten (7). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®)

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Vinorelbin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (8). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 10 Minuten

Die Behandlung mit Vinorelbin erfolgt als intravenöse Kurzinfusion über 20–30 Minuten nach Verdünnung mit 125 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5 %iger Glukoselösung (8). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)

Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (10). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 10 Minuten

Die Behandlung mit nab-Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (10). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Gemcitabin als Monotherapie*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Gemcitabin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (5). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 10 Minuten

Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (5). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Vinorelbin als Monotherapie*Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Vinorelbin ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (8). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (21).

Infusion, Dauer mind. 10 Minuten

Die Behandlung mit Vinorelbin erfolgt als intravenöse Kurzinfusion über 20–30 Minuten nach Verdünnung mit 125 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5 %iger Glukoselösung (8). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (22).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3–53 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3–52 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 3–53: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
PD-L1-Testung (Biomarker) ^a	37,05 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM- Ziffer: 02100)	5,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Infusionslösung, 2,5–4,5 l/m ² KOF/Tag	15,59 €– 23,38 €
Mannitol 20 % Infusionslösung (8 g/m ² KOF = 40 ml/m ² KOF)	9,11 €
Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	15,34 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	99,66 €
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	5,95 €
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	16,38 €
Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	5,95 €
Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
orale Gabe 20 mg Dexamethason	3,20 €
Diphenhydramin 50 mg/Tag, i. v.	1,86 €
Ranitidin 50 mg/Tag, i. v.	2,61 €
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	52,39 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Pemetrexed (ALIMTA®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Zweimal tägliche orale Gabe von 4mg Dexamethason ^b	1,55 €
Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350 bis 1000 µg) ^b	0,08 €
Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg) ^b	0,82 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM- Ziffer: 02100)	5,95 €
Vinorelbin (VINORELBIN AXIOS®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	5,95 €
nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	5,95 €
<p>a: Für einen Nachweis von PD-L1 liegt kein EBM vor. Annäherungsweise wird der EBM 19321 zum immunhistochemischen Nachweis von Rezeptoren herangezogen.</p> <p>b: Apothekenabgabepreise adäquater Produkte, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1;</p>	

Quelle: (1-8, 13, 20-22)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3–53 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt (Tabelle 3–53).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern /Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung ist die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten Apothekenverkaufspreisen einbezogen sind. Laut Hilfstaxe kann für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ein Zuschlag von 71,00 € abgerechnet werden. Für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fällt ein Zuschlag von 81,00 € je fertiger Applikation an (21).

Infusionszeiten und praxisklinische Betreuungen

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,38 € abrechnungsfähig. Erfolgt die Infusion als praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als zwei Stunden sind nach EBM 01510 52,39 € abzurechnen, bei einer Dauer von mehr als vier Stunden 99,66 € gemäß EBM 01511 (22).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit Natriumchloridlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % BRAUN Ecobag Infusionslösung (4x 3.000 ml pro Packung) berechnet und mit 15,59 €–23,38 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 20 %iger Mannitollösung werden anhand der Mannitol Infusionslösung 20 (10x 250 ml pro Packung) mit 9,11 € je 250 ml abgeleitet. Die Prämedikation mit Dexamethason wird mit den DEXAMETHASON ratiopharm 4 mg und 8 mg Tabletten (100 Stück pro Packung) berechnet. Für die Gabe von 4 mg Dexamethason werden 1,55 € pro Stück berechnet, für 20 mg Dexamethason insgesamt 3,20 € pro Behandlung (2x 8 mg und 1x 4 mg Tabletten). Die Kosten der Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin werden anhand von DIPHENHYDRAMIN HEVERT 20 mg Ampullen (100 Stück pro Packung) berechnet und mit 1,86 € pro Behandlung beziffert. Die Prämedikation mit 50 mg Ranitidin wird anhand der RANITIDIN ratiopharm 50 mg/5 ml Injektionslösung (5x 5 ml pro Packung) abgeleitet. Es ergibt sich ein Preis von 2,61 € pro Behandlung. Die Kosten der Behandlung mit Folsäure (350–1000 µg) werden anhand der FOLSÄURE 400 µg VIABI Tabletten (250 Stück pro Packung) von 0,08 € pro 2 Stück bestimmt und die intramuskulären Injektion mit Vitamin B12 (1000 µg) entspricht den Kosten einer Injektion VITAMIN B12 1000 µg Jenapharm Ampulle (5 Stück pro Packung) von 0,82 € pro Stück (20).

Voruntersuchungen

Die Tonschwellenaudiometrische Voruntersuchung wird anhand der EBM-Ziffer 09320 mit 15,34 € abgerechnet (22).

Geben Sie in Tabelle 3–54 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3–52 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3–53 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3–13 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3–22 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3–54: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	5.841.880,00 €– 9.634.274,00 € ^a
		PD-L1-Testung (Biomarker)	37,05 €	179.322,00 €– 295.733,10 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	489.566,00 €– 807.379,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	6.664.680,00 €– 10.991.214,00 €
		Prämedikation Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-lsg., 2,5–4,5 l/m ² KOF/Tag	264,95 €– 397,42 €	1.282.333,80 €– 3.172.186,49 € ^a
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 20 % Inf.-lsg., (8 g/m ² KOF = 40 ml/m ² KOF)	154,87 €	749.570,80 €– 1.236.172,34 €
		Voruntersuchung Tonschwellenaudiometrische Untersuchung (EBM-Ziffer: 09320)	260,78 €	1.262.175,20 €– 2.081.545,96 € ^a
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 4 Stunden (EBM-Ziffer: 01511)	1.694,22 €	8.200.024,80 €– 13.523.264,04 € ^a

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	6.664.680,00 €– 10.991.214,00 € ^g
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	489.566,00 €– 807.379,30 € ^g
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	6.664.680,00 €– 10.991.214,00 € ^g
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer:02101)	278,46 €	1.347.746,40 €– 2.222.667,72 € ^g
Gemcitabin in Kombination (GEMCITABIN KABI®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.754,00 €	13.329.360,00 €– 21.982.428,00 € ^g
		Infusionstherapie, Dauer mind 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	202,30 €	979.132,00 €– 1.614.758,60 € ^g

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	6.664.680,00 €– 10.991.214,00 € ^a
		Zweimal tägliche orale Gabe 20 mg Dexamethason	54,40 €	263.296,00 €– 434.220,80 € ^a
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i. v.)	31,62 €	153.040,80 €– 252.390,84 € ^a
		Ranitidin 50 mg/Tag, i. v.	44,37 €	214.750,80 €– 354.161,34 € ^a
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	890,63 €	4.310.649,20 €– 7.109.008,66 € ^a
Pemetrexed (ALIMTA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	6.664.680,00 €– 10.991.214,00 € ^a
		Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	237,15 €	1.147.806,00 €– 1.892.931,30 € ^a
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350–1000 µg)	29,20 €	141.328,00 €– 233.074,40 € ^a
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	4,92 €	23.812,80 €– 39.271,44 € ^a
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	489.566,00 €– 807.379,30 € ^a

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Vinorelbin in Kombination (VINOELBIN AXIOS®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.754,00 €	13.329.360,00 €– 21.982.428,00 € ^a
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	202,30 €	979.132,00 €– 1.614.758,60 € ^a
Nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.131,00 €	19.994.040,00 €– 32.973.642,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	303,45 €	1.468.698,00 €– 2.422.137,90 € ^a
Gemcitabin als Monotherapie (GEMCITABIN KABI®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	3.159,00 €	1.819.584,00 €– 3.001.050,00 € ^b
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	232,05	133.660,80 €– 220.447,50 € ^b
Vinorelbin als Monotherapie (VINOELBIN AXIOS®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS≥50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	4.212,00 €	2.426.112,00 €– 4.001.400,00 € ^b
		Infusionstherapie, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	309,40 €	178.214,40 €– 293.930,00 € ^b

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<p>a: Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 4.840–7.982 Patienten (siehe 3.2.4).</p> <p>b: Für die Ableitung der Populationsgröße von NSCLC-Patienten im Stadium IV, ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen und PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS\geq50 %) mit ECOG-Leistungsstatus 2 werden die Daten zur Herleitung der Zielpopulation von Pembrolizumab zugrunde gelegt (siehe 3.2.4). Aufgrund mangelnder Evidenz wird der Anteil der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 anhand einer deutschen Studie abgeleitet, die Patienten im fortgeschrittenen NSCLC-Stadium (IIIB/IV; mit 85,1 % der Patienten im Stadium IV) und negativem EGFR-Mutationsstatus untersuchte. In dieser Studie beträgt der Anteil der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 (380) an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV, bei denen die Bestimmung des ECOG-Leistungsstatus erfolgte (3.198), 11,9 % (23). Somit ergibt sich eine GKV-Population von 576–950 Patienten.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; Inf.-lsg.: Infusionslösung; KOF: Körperoberfläche; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3–52 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3–53 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannweite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 4.840–7.982 Patienten, welche die Zielpopulation für Pembrolizumab darstellt (siehe auch 3.2.4).

Die Monotherapien mit Gemcitabin oder Vinorelbin stellen eine Alternative für Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 dar. Die Berechnung der Patientenbandbreite erfolgte anhand des Anteils an Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 an der Gesamtanzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Pembrolizumab, die einem Anteil von 11,9 % entspricht (23). Bezogen auf die Populationsgröße von Pembrolizumab ergibt sich somit eine Patientenbandbreite von 576–950 Patienten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3–55 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3–13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3–22) aus. 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 3–55: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	133.906,78 €– 135.796,16 €	648.108.815,20 €– 1.083.924.949,12 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	30.221,33 €– 30.353,80 €	146.271.213,00 €– 242.284.011,65 € ^b
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	19.305,63 €– 20.126,09 €	93.439.225,00 €– 160.646.430,43 € ^b
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	31.842,45 €– 31.974,92 €	154.117.433,80 €– 255.223.791,49 € ^b
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Pemetrexed (ALIMTA [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	78.347,43 €– 78.479,90 €	379.201.537,00 €– 626.426.541,85 € ^b

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro^a
Cisplatin (CISPLATIN MEDAC [®]) & Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	10.064,17 €– 15.865,21 €	48.710.582,80 €– 126.636.086,27 € ^b
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	34.252,96 €	165.784.326,40 €– 273.407.126,72 € ^b
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	23.337,26 €	112.952.338,40 €– 186.278.009,32 € ^b
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	35.588,31 €– 37.627,97 €	172.247.420,40 €– 300.346.456,54 € ^b
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Pemetrexed (ALIMTA [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	82.379,06 €	398.714.650,40 €– 657.549.656,92 € ^b
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	17.847,62 €– 19.076,38 €	86.382.480,80 €– 152.267.665,16 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD [®]) & Nab-Paclitaxel (ABRAXANE [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	53.071,62 €	256.866.640,80 €– 423.617.670,84 €
Gemcitabin als Monotherapie (GEMCITABIN KABI [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	12.820,86 €	7.384.815,36 €– 12.179.817,00 €
Vinorelbin als Monotherapie (VINOELBIN AXIOS [®])	Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung	12.000,56 €– 13.879,84 €	6.912.322,56 €– 13.185.848,00 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3–13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3–22 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 4.840–7.982 Patienten (siehe 3.2.4).</p> <p>c: Für die Ableitung der Populationsgröße von NSCLC-Patienten im Stadium IV, ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen und PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS\geq50 %) mit ECOG-Leistungsstatus 2 werden die Daten zur Herleitung der Zielpopulation von Pembrolizumab zugrunde gelegt (siehe 3.2.4). Aufgrund mangelnder Evidenz wird der Anteil der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 anhand einer deutschen Studie abgeleitet, die Patienten im fortgeschrittenen NSCLC-Stadium (IIIB/IV; mit 85,1 % der Patienten im Stadium IV) und negativem EGFR-Mutationsstatus untersuchte. In dieser Studie beträgt der Anteil der Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 2 (380) an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV, bei denen die Bestimmung des ECOG-Leistungsstatus erfolgte (3.198), 11,9 % (23). Somit ergibt sich eine GKV-Population von 576–950 Patienten.</p> <p>ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score</p>			

Angaben zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels***Pembrolizumab (KEYTRUDA®)***

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung der Pembrolizumab (KEYTRUDA®)-Monotherapie summieren sich für die Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen in der Erstlinienbehandlung“ pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 133.906,78 €–135.796,16 €

Für die Therapie mit Pembrolizumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von insgesamt mindestens ca. 648.108.815,20 € (133.906,78 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 1.083.924.949,12 € (135.796,16 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum***Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)***

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) und Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®) summieren sich auf insgesamt ca. 30.221,33 €–30.353,80 € pro erwachsenen Patienten.

Für die Therapie mit Cisplatin und Docetaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 146.271.213,00 € (30.221,33 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 242.284.011,65 € (30.353,80 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)

Für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) und Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®) summieren sich pro erwachsenen Patienten die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 19.305,63 €–20.126,09 €

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin und Gemcitabin GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 93.439.225,00 € (19.305,63 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 160.646.430,43 € (20.126,09 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) und Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®) summieren sich auf insgesamt ca. 31.842,45 €–31.974,92 € pro erwachsenen Patienten.

Für die Therapie mit Cisplatin und Paclitaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca.

154.117.433,80 € (31.842,45 € x 4.840 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 255.223.791,49 € (31.974,92 € x 7.982 maximale Patientenzahl).

Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Pemetrexed (ALIMTA®)

Bei der Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Pemetrexed (ALIMTA®) Kombinationsbehandlung summieren sich die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 78.347,43 €–78.479,90 € pro erwachsenen Patienten.

Die GKV-Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Cisplatin und Pemetrexed belaufen sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation auf eine Höhe von insgesamt mindestens ca. 379.201.537,00 € (78.347,43 € x 4.840 minimale Patientenzahl) bis auf maximal ca. 626.426.541,85 € (78.479,90 € x 7.982 maximale Patientenzahl).

Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) & Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®)

Für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Cisplatin (CISPLATIN MEDAC®) und Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®) summieren sich die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 10.064,17 €–15.865,21 € pro erwachsenen Patienten.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Cisplatin und Vinorelbin GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 48.710.582,80 € (10.064,17 € x 4.840 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 126.636.086,27 € (15.865,21 € x 7.982 maximale Patientenzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) und Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®) summieren sich auf insgesamt ca. 34.252,96 € pro erwachsenen Patienten.

Für die Therapie mit Carboplatin und Docetaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 165.784.326,40 € (34.252,96 € x 4.840 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 273.407.126,72 € (34.252,96 € x 7.982 maximale Patientenzahl).

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)

Für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) und Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®) summieren sich pro erwachsenen Patienten die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 23.337,26 €

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 112.952.338,40 € (23.337,26 € x 4.840 minimale Patientenzahl) bis maximal ca. 186.278.009,32 € (23.337,26 € x 7.982 maximale Patientenzahl).

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®)

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) und Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL®) summieren sich auf insgesamt ca. 35.588,31 €–37.627,97 € pro erwachsenen Patienten.

Für die Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 172.247.420,40 € (35.588,31 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 300.346.456,54 € (37.627,97 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Pemetrexed (ALIMTA®)

Bei der Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Pemetrexed (ALIMTA®) Kombinationsbehandlung summieren sich die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 82.379,06 € pro erwachsenen Patienten.

Die GKV-Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Carboplatin und Pemetrexed belaufen sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation auf eine Höhe von insgesamt mindestens ca. 398.714.650,40 € (82.379,06 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis auf maximal ca. 657.549.656,92 € (82.379,06 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®)

Für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) und Vinorelbin (VINOURELBIN AXIOS®) summieren sich die Jahrestherapiekosten auf insgesamt ca. 17.847,62 €–19.076,38 € pro erwachsenen Patienten.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Carboplatin und Vinorelbin GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 86.382.480,80 € (17.847,62 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 152.267.665,16 € (19.076,38 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel***Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) & nab-Paclitaxel (ABRAXANE®)***

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit der Kombinationschemotherapie Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD®) und nab-Paclitaxel (ABRAXANE®) summieren sich auf insgesamt ca. 53.071,62 € pro erwachsenen Patienten.

Für die Therapie mit Carboplatin und nab-Paclitaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 256.866.640,80 € (53.071,62 € x 4.840 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 423.617.670,84 € (53.071,62 € x 7.982 maximale Patientenanzahl).

Angaben zu den Jahrestherapiekosten der Monotherapien

Gemcitabin (GEMCITABIN KABI®)

Für die Behandlung mit einer Gemcitabin-Monotherapie (GEMCITABIN KABI®) summieren sich die Jahrestherapiekosten pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 12.820,86 €

Für die Therapie mit Gemcitabin ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 7.384.815,36 € (12.820,86 € x 576 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 12.179.817,00 € (12.820,86 € x 950 maximale Patientenanzahl).

Vinorelbin (VINOELBIN AXIOS®)

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit einer Vinorelbin-Monotherapie (VINOELBIN AXIOS®) summieren sich auf insgesamt ca. 12.000,56 €–13.879,84 € pro erwachsenen Patienten.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich für die Therapie mit Vinorelbin GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 6.912.322,56 € (12.000,56 € x 576 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 13.185.848,00 € (13.879,84 € x 950 maximale Patientenanzahl).

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.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ umfasst nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab als Monotherapie nur bei Patienten eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore (TPS \geq 50 %) sowie keine EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen aufweisen. Es bestehen keine Einschränkung bezüglich der Histologie,

weshalb sowohl Patienten mit plattenepithelialer, als auch mit nicht-plattenepithelialer Histologie vom Anwendungsgebiet umfasst werden.

Für diese Patienten ist seit langem eine platinbasierte Kombinationschemotherapie der Therapiestandard. Mit Pembrolizumab steht erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln. Pembrolizumab ist diesem Therapiestandard (Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum) bezüglich Wirksamkeit (verlängerte Überlebenszeit), Sicherheit (verbessertes Nebenwirkungsprofil), gesundheitsbezogener Lebensqualität (verbesserte Lebensqualität) und Krankheitssymptomatik überlegen (siehe auch Modul 4A). Aufgrund der sehr guten Datenlage für Pembrolizumab, die mit der KEYNOTE 024 Studie erlangt wurde und der komplett neuen Therapiemöglichkeit wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten Pembrolizumab erhalten wird.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 4.840–7.982 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden können.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Studienabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 024 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, bei 9,1 %.

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für nicht vorbehandelte Patienten erstmals eine Therapieoption zur Verfügung steht, um Patienten ohne Vorbehandlung mit nachweislich PD-L1 positiven Tumoren (TPS \geq 50 %) unabhängig von der dem Tumor zugrunde liegenden Histologie zielgerichtet zu behandeln, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen

weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten werden. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Bei Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder den Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

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.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) (1, 2), Cisplatin (CISPLATIN MEDAC[®]) (3), Carboplatin (CARBOPLATIN ACCORD[®]) (13), Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD[®]) (4), Gemcitabin (GEMCITABIN KABI[®]) (5), Paclitaxel (PACLITAXEL HEXAL[®]) (6), Pemetrexed (ALIMTA[®]) (7), Vinorelbin (VINORELBIN AXIOS[®]) (8) und nab-Paclitaxel (ABRAXANE[®]) (10) sowie der Beschluss des G-BA zum Off-Label-Use von Carboplatin und die Nutzenbewertung zu Afatinib (9, 11).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2016) entnommen (20). Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V, § 130a SGB V und § 130b SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen (22). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und der durchschnittlichen Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (Mikrozensus 2013 – Fragen zur Gesundheit – Körpermaße der Bevölkerung Wiesbaden) (15). Das durchschnittliche Bevölkerungsalter in Deutschland 2014 wurde den Angaben des Bundesinstituts für Bevölkerungsforschung entnommen (16), die Referenzwerte für Serumkreatin wurden von der DocCheck Medical Services GmbH (DocCheck Flexikon 2017) angeführt (17).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. MEDAC GMBH. Fachinformation CISPLATIN (Cisplatin) 0,5 mg/ml Lösung medac. Stand: Januar 2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
4. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für DOCETAXEL ACCORD[®] (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
5. FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH. Fachinformation GEMCITABIN KABI[®] (Gemcitabin) 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>. Zugriff am: 09.01.2017.
6. HEXAL AG. Fachinformation PACLITAXEL HEXAL[®] (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2014. URL: http://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_353_ws_paclitaxel_med_paclitaxel-hexal.php?schnellinfos=true. Zugriff am: 09.01.2017.
7. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA[®] (Pemetrexed) 100 mg und 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000564/WC500025611.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
8. AXIOS Pharma GmbH. Fachinformation VINOURELBIN AXIOS[®] (Vinorelbin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2014. URL: <http://fachinformation.srz.de/pdf/axiospharma/vinorelbinaxios10mgml.pdf>. Zugriff am: 09.01.2017.
9. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 9: Off-Label-Use Vom 21. November 2006; BAnz. 2007, Nr. 57 (S. 3056). 2007. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-344/2006-11-21-AMR9-Carboplatin_BAnz.pdf. Zugriff am: 10.01.2017.
10. CELGENE EUROPE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ABRAXANE[®] (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: November 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000778/WC500020435.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
11. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afatinib. Stand: 05.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2375/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_BAnz.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
12. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Stand: 05.11.2015. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
13. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Fachinformation CARBOPLATIN ACCORD® (Carboplatin) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2015. URL: http://accord-healthcare.de/fileadmin/user_upload/Produkte/fachinformationen/FI_CarboplatinAccord_MR_13.4.2015.pdf. Zugriff am: 09.01.2017.
 14. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 15. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. Zugriff am: 03.02.2017.
 16. BUNDESINSTITUT FÜR BEVÖLKERUNGSFORSCHUNG (BiB). Durchschnittsalter der Bevölkerung 2014. Stand: 2016. [03.02.2017]; Verfügbar unter: http://www.bib-demografie.de/SharedDocs/Glossareintraege/DE/D/durchschnittsalter_bevoelkerung.html.
 17. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2017 [03.02.2017]; Verfügbar unter: <http://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin>.
 18. MEDSCAPE. Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) - MedCalc 3000. 2017 [03.02.2017]; Verfügbar unter: <http://reference.medscape.com/calculator/carboplatin-auc-dose-calvert>.
 19. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04.2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
 20. LAUER-FISCHER GMBH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2016 [15.12.2016]; Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de.
 21. GKV-SPITZENVERBAND. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01.01.2015. 2015. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
 22. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2016. 2016. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2016.pdf. Zugriff am: 12.01.2017.
 23. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, et al. EGFR mutation status and first-line treatment in patients with stage III/IV non-small cell lung cancer in Germany: an observational study. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2015;24(8):1254-61.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Selektion von Patienten für eine Anwendung von KEYTRUDA®

Patienten mit NSCLC sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden. Die Tumoren müssen eine PD-L1 Expression mit einem TPS-Wert $\geq 50\%$ aufweisen. Die Tumoren der Patienten müssen ebenfalls vor der Behandlung auf EGFR oder ALK Tumormutationen untersucht werden und müssen in dieser Hinsicht einen negativen Befund ergeben.

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (1, 2).

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt (1, 2).

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA[®] insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ (1, 2).

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahren) Patienten berichtet. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] ist bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen, HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva; sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion (> 1,5-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion (> 1,5-fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN); > 2,5-fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≥ 2

Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen (1, 2).

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden (1, 2).

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden (1, 2).

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

Nicht zutreffend

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (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 Anforderungen an diesen Abschnitt werden insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der

Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch
Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der

Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Ärzte im Hinblick auf mögliche

- Immunvermittelte Nebenwirkungen
- Infusionsbedingte Reaktionen

die mit der Anwendung von KEYTRUDA[®] zusammenhängen und wie diese behandelt werden können und um die Aufmerksamkeit der Patienten oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome zu erhöhen, um ein frühes Erkennen/Feststellen dieser Nebenwirkungen zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA[®] vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA[®] voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten und deren Betreuungspersonen, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, Zugang zu folgendem Schulungs- und Informationsmaterial erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird:

- Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal
- Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Arzt/medizinisches Fachpersonal sollte folgendes beinhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format)

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Arzt/medizinisches Fachpersonal mit häufig gestellten Fragen (Fragen- und Antwort-Format):

- Auflistung der wichtigen immunvermittelten Nebenwirkungen und ihrer Symptome, einschließlich der Vorsichtsmaßnahmen und Behandlungsoptionen wie in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben:
 - Immunvermittelte Nebenwirkungen
 - Pneumonitis
 - Kolitis
 - Hepatitis
 - Nephritis

- Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Typ-I-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
- Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich: Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Guillain-Barré-Syndrom
- Infusionsbedingte Reaktionen
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen, und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient die Patientenkarte immer bei sich trägt und sie bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Die Karte erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf der Karte die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält die Karte einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA[®] behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3–56: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P002 einreichen: Randomisierte, Phase-II-Studie über MK-3475 versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P006 einreichen: Multizentrische, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit zweier Dosierungsschemata von MK-3475 im Vergleich zu Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Abschließender Studienbericht	1Q 2017
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (Post-authorisation efficacy study (PAES)): Um den Nutzen bei den Patientensubgruppen mit BRAF-V600-Mutation und mit PD-L1-negativem Status in der empfohlenen Dosierung zu bestätigen, muss der Zulassungsinhaber aktualisierte Analysen der Studien P001 und P002 liefern: <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierte Wirksamkeitsdaten aus der P002-Abschlussanalyse bezüglich der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung verglichen wird. • Wirksamkeitsdaten der Subgruppen, in denen die 2 mg/kg versus der 10 mg/kg Q3W Dosierung aus P001 verglichen wird, unter Einbeziehung des Daten-„Cut-off-Date“ vom 18-Okt-2014 (Teil B2 und Teil D der P001 nach Dosierungshöhe). 	1Q 2017 3Q 2015
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Obwohl der PD-L1-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom prädiktiv für die Immunantwort ist, wurde nachhaltiges Ansprechen bei PD-L1-negativen Patienten beobachtet. Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenen PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in den laufenden Studien zu Melanom (P001, P002 und P006) und den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen archivierten und neuen Gewebeproben (nur Studien zu Melanom) • Vergleich der immunhistochemischen Färbung des PD-L1 zwischen Tumorgewebe vor und nach Behandlung (nur Studien zu Melanom) • Daten zur Nanostring-RNA-Gen-Signatur • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil • Daten zum Immunzell-Profil (aus peripherem Blut) (nur Studien zu Melanom) 	1Q 2017 2Q 2020
<p>BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RNA: Ribonukleinsäure</p>	

Quelle: (3)

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

Nicht zutreffend

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.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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.

Nachfolgend in Tabelle 3–57 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System (4).

In Übereinstimmung mit den aktuellen Bestimmungen der EU Gesetzgebung zur Pharmakovigilanz in Bezug auf die verstärkte Überwachung neu zugelassener Arzneimittel, wurden folgende Informationen am Anfang von sowohl in Fach- als auch Gebrauchsinformation entsprechend aufgenommen, welche alle Risikoelemente, d. h. die wichtigen identifizierten als auch die potentiellen Risiken als auch die Risiken durch fehlende Informationen gleichermaßen betreffen.

Informationen am Anfang der Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Informationen am Anfang der Gebrauchsinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4 (5, 6).

Tabelle 3–57: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	Das Risiko einer immunvermittelten Pneumonitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Kolitis	Das Risiko einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Hepatitis	Das Risiko einer immunvermittelten Hepatitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Immunvermittelte Nephritis	Das Risiko einer immunvermittelten Nephritis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Immunvermittelte Endokrinopathien <ul style="list-style-type: none"> - Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) - Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) - Typ-I-Diabetes mellitus 	Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien [Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz); Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ I-Diabetes mellitus] als Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> - Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom 	Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Schulungs- und Informationsmaterial

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Das Risiko einer gastrointestinalen Perforation in Folge einer immunvermittelten Kolitis als Nebenwirkung, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt.	Keine
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei diesen Patienten ist in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Langzeitsicherheit	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine	Keine
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Das Fehlen von Daten zu möglichen pharmakodynamischen Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva ist in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab	Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit schweren (Grad 3) immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderten, oder mit lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Vorgeschichte oder mit anhaltenden Nebenwirkungen einer Vortherapie mit Ipilimumab, ist in Abschnitt 4.4 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Keine

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

Nicht zutreffend

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.

KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.

Die Behandlung muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Dosierung

KEYTRUDA[®] sollte alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA[®] beträgt:

- 200 mg bei nicht mit einer Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC.
- 2 mg/kg Körpergewicht bei mit Chemotherapie vorbehandeltem NSCLC oder bei Melanom.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA[®] bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln (1, 2).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3–58: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA[®]

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung ^a
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung ^a
	Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Symptomatische Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad > 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung ^a Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt- mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden. Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.
Hepatitis	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung ^a
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. a: Bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben.		
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; ULN: Über dem oberen Normwert		

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] ist dauerhaft abzusetzen:

- Bei Grad 4 Toxizität, außer bei Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
- Wenn die Kortikosteroid-Dosierung innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann
- Wenn eine behandlungsbedingte Toxizität nicht auf Grad 0-1 innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA[®] abklingt
- Wenn ein Ereignis erneut mit Grad ≥ 3 Schweregrad auftritt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA[®] informiert werden (siehe auch Packungsbeilage).

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad 3 immunvermittelter Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis, teils mit tödlichem Ausgang, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 Pneumonitis unterbrochen und bei Grad 3, Grad 4 oder wiederholter Grad 2 Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad 2 oder Grad 3 Kolitis unterbrochen und bei Grad 4 Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad 2 Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad 2 Nephritis unterbrochen und bei Grad 3 oder Grad 4 Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypophysitis, Typ-I-Diabetes mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) überwacht und andere Ursachen einer Hypophysitis sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der sekundären Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei symptomatischer Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-I-Diabetes mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-I-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Grad 3 Hyperglykämie sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Daher sollten Patienten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Bei Patienten mit Grad 3 oder Grad 4 Hyperthyreose, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert hat, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Pankreatitis, schwere

Hautreaktionen, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie sowie fokale Krampfanfälle bei einem Patienten mit Entzündungsherden im Hirnparenchym.

Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA[®] wieder aufgenommen werden, wenn die Nebenwirkungen auf Grad 1 oder weniger verbleiben und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad 3 immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad 4 immunvermittelter Toxizität.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei schweren Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit leichter oder moderater Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten, eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen ; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 ; HIV-, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit, einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte oder schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad 4 oder Grad 3 Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion vor.

Diese Patientengruppen können mit Pembrolizumab unter adäquater medizinischer Therapie behandelt werden, nach sorgfältiger Abwägung des möglicherweise erhöhten Risikos.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Die Patientenkarte wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat möglicherweise einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Gabe von Pembrolizumab wurde über Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden (1, 2).

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2 – 5,8)-Lösung von KEYTRUDA® zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA® pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA® ist eine klare bis leicht opaleszente,

farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA[®] und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

KEYTRUDA[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach

gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamteinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA[®] ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution und Zubereitung der Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch der rekonstituierten und verdünnten Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen (bei oder unter 25 °C). Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Wird das Produkt nicht umgehend verwendet, liegen die Aufbewahrungsdauer und –bedingungen nach Anbruch vor Anwendung

in der Verantwortung des Anwenders, wobei die Aufbewahrungsdauer eine Gesamtzeit von 24 Stunden nicht überschreiten darf. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen, darüber hinaus muss die Lösung im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C aufbewahrt werden. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C) (1, 2).

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

Nicht zutreffend

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.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (1-6).

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dokuments aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

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. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
2. MSD SHARP & DOHME. Fachinformation KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
3. MSD SHARP & DOHME. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA[®]. Stand: Februar 2017.
4. MSD SHARP & DOHME. Risk Management-Plan (RMP): KEYTRUDA[®]. Stand: Dezember 2016.
5. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
6. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.