

**Pembrolizumab** (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, nach vorheriger Chemotherapie)

Beschluss vom: 2. Februar 2017 gültig bis: unbefristet  
In Kraft getreten am: 2. Februar 2017  
BAnz AT 21.02.2017 B1

**Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29.07.2016):**

„KEYTRUDA ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (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.“

|  |
|--|
| <b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> |
|--|

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel oder Pemetrexed oder Nivolumab  
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

Studie KEYNOTE-010: Pembrolizumab vs. Docetaxel<sup>1</sup>

| Endpunkt   | Interventionsgruppe<br>Pembrolizumab |   | Kontrollgruppe<br>Docetaxel |   | Intervention vs.<br>Kontrolle                             |
|--|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
|  | N <sup>a</sup>                       | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N <sup>a</sup>              | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz |
| <b>Mortalität</b>  |                                      |   |                             |   |   |
| Gesamtüberleben (OS)   |                                      |   |                             |   |   |
|  | 344                                  | 45,2<br>[40,9; 51,7]<br>172 (50,0)  | 343                         | 37,0<br>[32,6; 42,6]<br>193 (56,3)  | 0,71<br>[0,58; 0,88]<br>0,002<br>+ 8,2 Wochen             |
| Effektmodifikation durch das Merkmal „PD-L1-Status“<br>(p = 0,088) für den Endpunkt OS |                                      |   |                             |   |   |
| PD-L1-Status<br>1 bis < 50%  | 205                                  | 40,9<br>[37,8; 45,7]<br>114 (55,6)  | 191                         | 37,4<br>[33,9; 43,0]<br>107 (56,0)  | 0,79<br>[0,61; 1,04]<br>0,088                             |
| PD-L1-Status<br>≥ 50%  | 139                                  | 64,8<br>[45,2; n. b.]<br>58 (41,7)  | 152                         | 35,7<br>[27,8; 46,5]<br>86 (56,6)   | 0,54<br>[0,38; 0,77]<br>< 0,001<br>+ 29,1 Wochen          |
| <b>Morbidität</b>  |                                      |   |                             |   |   |
| Progressionsfreies Überleben <sup>2</sup>  |                                      |   |                             |   |   |
|  | 344                                  | 3,9<br>[3,1; 4,1]<br>266 (77,3)   | 343                         | 4,0<br>[3,1; 4,2]<br>257 (74,9)   | 0,88<br>[0,73; 1,04]<br>0,068                             |
| Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung)                            |                                      |   |                             |   |   |
| Dyspnoe  | 331                                  | n. e.<br>[24,1; n. b.]<br>117 (35,3)  | 293                         | 24,1<br>[18,1; 30,4]<br>101 (34,5)  | 0,90<br>[0,69; 1,17]<br>0,418                             |
| Fatigue  | 331                                  | 12,1<br>[6,6; 15,9]<br>179 (54,1)   | 293                         | 12,0<br>[7,0; 13,1]<br>146 (49,8)   | 0,96<br>[0,77; 1,20]<br>0,741                             |
| Schlaflosigkeit  | 331                                  | n. e.<br>[24,1; n. b.]<br>111 (33,5)  | 293                         | 30,4<br>[25,1; n. b.]<br>80 (27,3)  | 1,09<br>[0,82; 1,45]<br>0,559                             |
| Schmerzen  | 331                                  | 19,4<br>[13,9; 27,1]<br>146 (44,1)  | 293                         | 24,1<br>[18,9; 32,3]<br>103 (35,2)  | 1,13<br>[0,87; 1,45]<br>0,355                             |

<sup>1</sup> Daten aus: IQWiG Dossierbewertung (A16-55)

<sup>2</sup> Daten aus: European Public Assessment Report (EPAR) Pembrolizumab

| Endpunkt  | Interventionsgruppe<br>Pembrolizumab |   | Kontrollgruppe<br>Docetaxel |   | Intervention vs.<br>Kontrolle                             |
|---|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
|   | N <sup>a</sup>                       | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N <sup>a</sup>              | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz |
| Appetitverlust  | 331                                  | 27,1<br>[20,1; n. b.]<br>131 (39,6)   | 293                         | 37,7<br>[27,3; n. b.]<br>85 (29,0)  | 1,22<br>[0,93; 1,60]<br>0,157                             |
| Diarrhoe  | 331                                  | 56,4<br>[39,4; n. b.]<br>69 (20,8)  | 293                         | 41,3<br>[28,9; n. b.]<br>66 (22,5)  | 0,74<br>[0,52; 1,03]<br>0,076                             |
| Übelkeit und<br>Erbrechen   | 331                                  | 42,1<br>[36,6; n. b.]<br>106 (32,0)   | 293                         | n. e.<br>[25,1; n. b.]<br>84 (28,7)   | 0,96<br>[0,72; 1,28]<br>0,791                             |
| Obstipation   | 331                                  | n. e.<br>[36,6; n. b.]<br>93 (28,1)   | 293                         | 32,3<br>[24,7; n. b.]<br>80 (27,3)  | 0,85<br>[0,63; 1,15]<br>0,282                             |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-LC13 – Zeit bis zur Verschlechterung)</b> |                                      |   |                             |   |   |
| Dyspnoe   | 331                                  | 12,4<br>[9,1; 22,7]<br>165 (49,8)   | 291                         | 12,6<br>[9,1; 21,0]<br>136 (46,7)   | 0,96<br>[0,77; 1,21]<br>0,733                             |
| Schmerzen<br>(Brust)  | 331                                  | n. e.<br>[37,1; n. b.]<br>82 (24,8)   | 291                         | 63,4<br>[35,0; 63,4]<br>64 (22,0)   | 0,97<br>[0,69; 1,34]<br>0,833                             |
| Schmerzen<br>(Arm / Schulter)                                       | 331                                  | 36,9<br>[24,6; n. b.]<br>108 (32,6)   | 291                         | n. e.<br>[32,3; n. b.]<br>69 (23,7)   | 1,29<br>[0,95; 1,75]<br>0,098                             |
| Schmerzen<br>(andere)   | 331                                  | 37,1<br>[26,3; n. b.]<br>114 (34,4)   | 291                         | 31,1<br>[24,1; n. b.]<br>90 (30,9)  | 0,96<br>[0,72; 1,26]<br>0,751                             |
| Husten  | 331                                  | 42,3<br>[27,1; n. b.]<br>112 (33,8)   | 291                         | 31,1<br>[22,9; n. b.]<br>89 (30,6)  | 1,00<br>[0,76; 1,33]<br>0,975                             |
| Hämoptoe  | 331                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>41 (12,4)  | 291                         | n. e.<br>[40,4; n. b.]<br>31 (10,7)   | 0,99<br>[0,62; 1,59]<br>0,977                             |
| Alopezie  | 331                                  | n. e.<br>[46,0; n. b.]<br>35 (10,6)   | 291                         | 4,1<br>[3,4; 6,1]<br>172 (59,1)   | 0,09<br>[0,06; 0,13]<br>< 0,001                           |
| Dysphagie   | 331                                  | n. e.<br>[50,0; n. b.]<br>65 (19,6)   | 291                         | n. e.<br>[32,3; n. b.]<br>52 (17,9)   | 0,95<br>[0,66; 1,37]<br>0,770                             |

| Endpunkt   | Interventionsgruppe<br>Pembrolizumab |   | Kontrollgruppe<br>Docetaxel |   | Intervention vs.<br>Kontrolle                             |
|--|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
|  | N <sup>a</sup>                       | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N <sup>a</sup>              | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz |
| Mundschmerzen  | 331                                  | 50,0<br>[38,0; n. b.]<br>74 (22,4)  | 291                         | 52,9<br>[27,3; 63,4]<br>92 (31,6)   | 0,53<br>[0,39; 0,72]<br>< 0,001<br>- 2,9 Wochen           |
| Periphere<br>Neuropathie   | 331                                  | n. e.<br>[37,7; n. b.]<br>92 (27,8)   | 291                         | 24,1<br>[20,1; 27,1]<br>102 (35,1)  | 0,64<br>[0,49; 0,86]<br>0,002                             |
| Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D)   |                                      |   |                             |   |   |
| <i>Keine verwertbaren Daten</i>  |                                      |   |                             |   |   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |                                      |   |                             |   |   |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung) |                                      |   |                             |   |   |
| Globaler<br>Gesundheitsstatus  | 331                                  | 20,3<br>[16,1; 36,1]<br>148 (44,7)  | 293                         | 20,4<br>[13,1; 27,3]<br>116 (39,6)  | 1,00<br>[0,78; 1,28]<br>0,993                             |
| Emotionale<br>Funktion   | 331                                  | 42,9<br>[36,6; 69,6]<br>91 (27,5)   | 293                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>62 (21,2)  | 1,06<br>[0,76; 1,46]<br>0,744                             |
| Kognitive Funktion   | 331                                  | 36,3<br>[18,1; n. b.]<br>130 (39,3)   | 293                         | 32,3<br>[24,0; 40,4]<br>96 (32,8)   | 1,08<br>[0,83; 1,40]<br>0,580                             |
| Körperliche<br>Funktion  | 331                                  | 37,7<br>[19,3; 47,3]<br>131 (39,6)  | 293                         | 24,1<br>[18,9; 25,3]<br>108 (36,9)  | 0,93<br>[0,72; 1,20]<br>0,584                             |
| Rollenfunktion   | 331                                  | 14,0<br>[9,9; 24,6]<br>159 (48,0)   | 293                         | 13,9<br>[12,1; 24,0]<br>127 (43,3)  | 1,00<br>[0,79; 1,27]<br>0,982                             |
| Soziale Funktion   | 331                                  | 36,6<br>[18,0; 42,1]<br>132 (39,9)  | 293                         | 27,1<br>[13,3; n. b.]<br>106 (36,2)   | 0,96<br>[0,74; 1,24]<br>0,762                             |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |                                      |   |                             |   |   |
| Unerwünschtes Ereignis (UE) – Zeit bis zum Auftreten                               |                                      |   |                             |   |   |
| UE   | 339                                  | 2,6<br>[2,0; 3,0]<br>331 (97,6)   | 309                         | 0,9<br>[0,7; 1,0]<br>297 (96,1)   | -   |
| Schwerwiegendes<br>UE (SUE)  | 339                                  | 68,6<br>[45,1; n. b.]<br>115 (33,9)   | 309                         | n. e.<br>[43,1; n. b.]<br>107 (34,6)  | 0,83<br>[0,63; 1,08]<br>0,164                             |

| Endpunkt   | Interventionsgruppe<br>Pembrolizumab |   | Kontrollgruppe<br>Docetaxel |   | Intervention vs.<br>Kontrolle                             |
|--|--------------------------------------|---|-----------------------------|---|---|
|  | N <sup>a</sup>                       | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N <sup>a</sup>              | Mediane<br>Überlebenszeit<br>(Wochen)<br>[95 %-KI]<br><i>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert<br>Absolute Differenz |
| Schwere UE<br>(CTCAE-Grad ≥ 3)   | 339                                  | 31,1<br>(21,3; 45,1)<br>158 (46,6)  | 309                         | 10,3<br>(8,0; 13,7)<br>173 (56,0)   | 0,54<br>[0,43; 0,67]<br>< 0,001<br>+ 20,8 Wochen          |
| Abbruch wegen<br>UE  | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>28 (8,3)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>42 (13,6)  | 0,37<br>[0,22; 0,62]<br>< 0,001                           |
| Spezifische UE – Zeit bis zum Auftreten                                |                                      |   |                             |   |   |
| Immunvermittelte<br>UE   | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>73 (21,5)  | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>28 (9,1)   | 1,96<br>[1,26; 3,06]<br>0,003                             |
| Immunvermittelte<br>SUE  | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>22 (6,5)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>5 (1,6)  | 3,49<br>[1,31; 9,30]<br>0,012                             |
| Immunvermittelte<br>schwere UE<br>(CTCAE-Grad ≥ 3)                     | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>21 (6,2)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>4 (1,3)  | 3,71<br>[1,26; 10,97]<br>0,018                            |
| Erkrankungen des<br>Gastro-<br>intestinaltrakts                        | 339                                  | 13,0<br>[9,9; 17,3]<br>190 (56,0)   | 309                         | 6,1<br>[3,7; 9,0]<br>188 (60,8)   | 0,66<br>[0,54; 0,81]<br>< 0,001<br>+ 6,9 Wochen           |
| Allgemeine<br>Erkrankungen und<br>Beschwerden am<br>Verabreichungsort  | 339                                  | 15,7<br>[12,1; 19,1]<br>184 (54,3)  | 309                         | 6,3<br>[4,0; 8,3]<br>208 (67,3)   | 0,56<br>[0,46; 0,69]<br>< 0,001<br>+ 9,4 Wochen           |
| Erkrankungen des<br>Nervensystems                                      | 339                                  | 62,1<br>[43,6; n. b.]<br>105 (31,0)   | 309                         | 24,1<br>[18,0; n. b.]<br>120 (38,8)   | 0,53<br>[0,40; 0,69]<br>< 0,001<br>+ 38,0 Wochen          |
| Erkrankungen der<br>Haut und des<br>Unterhautzell-<br>gewebes          | 339                                  | 52,6<br>[41,7; n. b.]<br>104 (30,7)   | 309                         | 13,3<br>[9,1; 21,3]<br>148 (47,9)   | 0,40<br>[0,31; 0,52]<br>< 0,001<br>+ 39,3 Wochen          |
| Untersuchungen<br>(CTCAE-Grad ≥ 3)                                     | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>14 (4,1)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>28 (9,1)   | 0,34<br>[0,18; 0,66]<br>0,001                             |
| Infektionen und<br>parasitäre<br>Erkrankungen<br>(CTCAE-Grad ≥ 3)      | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>31 (9,1)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>42 (13,6)  | 0,49<br>[0,30; 0,80]<br>0,004                             |
| Erkrankungen des<br>Blutes und des<br>Lymphsystems<br>(CTCAE-Grad ≥ 3) | 339                                  | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>13 (3,8)   | 309                         | n. e.<br>[n. b.; n. b.]<br>64 (20,7)  | 0,14<br>[0,07; 0,25]<br>< 0,001                           |

| Endpunkt  | Interventionsgruppe<br>Pembrolizumab |                                 | Kontrollgruppe<br>Docetaxel |                                 |
|---|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|   | N                                    | Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N                           | Patienten mit<br>Ereignis n (%) |
| <b>Nebenwirkungen</b>   |                                      |                                 |                             |                                 |
| Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) die bei $\geq 2$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten   |                                      |                                 |                             |                                 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (z. B. Ermüdung, Asthenie)   | 339                                  | 33 (9,7)                        | 309                         | 35 (11,3)                       |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (z. B. Dyspnoe, Lungenembolie, Pneumonitis)  | 339                                  | 41 (12,1)                       | 309                         | 22 (7,1)                        |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Diarrhoe)  | 339                                  | 21 (6,2)                        | 309                         | 24 (7,8)                        |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  | 339                                  | 13 (3,8)                        | 309                         | 5 (1,6)                         |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (z. B. Appetit vermindert)  | 339                                  | 24 (7,1)                        | 309                         | 18 (5,8)                        |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (z. B. Pneumonie)   | 339                                  | 31 (9,1)                        | 309                         | 42 (13,6)                       |
| Erkrankungen des Nervensystems  | 339                                  | 9 (2,7)                         | 309                         | 10 (3,2)                        |
| Untersuchungen (z. B. Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt)   | 339                                  | 14 (4,1)                        | 309                         | 28 (9,1)                        |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)   | 339                                  | 8 (2,4)                         | 309                         | 0 (0)                           |
| Psychiatrische Erkrankungen   | 339                                  | 7 (2,1)                         | 309                         | 1 (0,3)                         |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Leukopenie)   | 339                                  | 13 (3,8)                        | 309                         | 64 (20,7)                       |
| Gefäßerkrankungen   | 339                                  | 15,4 (4,4)                      | 309                         | 8 (2,6)                         |
| Herzkrankungen  | 339                                  | 12 (3,5)                        | 309                         | 7 (2,3)                         |
| <p>a: <i>Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation und einem ausgeteilten Fragebogen zu Studienbeginn. Die Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn lag bei N = 318 (QLQ-C30) bzw. 319 (QLQ-LC13) im Pembrolizumab-Arm und N = 273 (QLQ-C30) bzw. 271 (QLQ-LC13) im Docetaxel-Arm.</p> <p><i>Endpunktkategorie Nebenwirkungen (UE, spezifische UE)</i>: Anzahl der Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OS: Overall Survival; PFS: Progression-Free Survival; QLQ-C30 / -LC13: Quality of Life Questionnaire-Core 30 / -Lung Cancer 13; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p> |                                      |                                 |                             |                                 |

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

## **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

ca. 3 900 – 10 800

- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

ca. 8 600 – 13 500

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu KEYTRUDA® (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Januar 2017):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pembrolizumab darf nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer folgendes Informationsmaterial zu Pembrolizumab zur Verfügung gestellt werden:

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

Für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand liegen keine Studiendaten zur Beurteilung des Zusatznutzens vor.

Vor Beginn einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte regelhaft der PD-L1-Status der Tumoren vorliegen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors sollte eine entsprechend validierte und robuste Methode verwendet werden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab angezeigt ist:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient   |
|--|------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:   |                                    |
| Pembrolizumab  | 134 450,96 €                       |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:  |                                    |
| Docetaxel  | 22 596,40 €                        |
| Pemetrexed<br>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                   | 70 628,54 €<br>121,78 € - 166,06 € |
| Nivolumab  | 86 049,86 €                        |
| Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2017) |                                    |

##### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Art der Leistung  | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |   |                    |                   |                             |                             |
| Pembrolizumab                   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 1                 | 17                          | 1 207 €                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |   |                    |                   |                             |                             |
| Docetaxel                       | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 81 €               | 1                 | 17                          | 1 377 €                     |
| Pemetrexed                      | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 81 €               | 1                 | 17                          | 1 377 €                     |
| Nivolumab                       | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 1                 | 26                          | 1 846 €                     |



2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed und Nivolumab nicht angezeigt ist:

| Bezeichnung der Therapie   | Jahrestherapiekosten pro Patient            |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel:   |   |
| Pembrolizumab  | 134 450,96 €                                |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:  |   |
| Best-Supportive-Care   | <i>patientenindividuell unterschiedlich</i> |
| Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.01.2017) |   |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie        | Art der Leistung  | Kosten pro Einheit | Anzahl pro Zyklus | Anzahl pro Patient pro Jahr | Kosten pro Patient pro Jahr |
|---------------------------------|---|--------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |   |                    |                   |                             |                             |
| Pembrolizumab                   | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 71 €               | 1                 | 17                          | 1 207 €                     |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |   |                    |                   |                             |                             |
| <i>entfällt</i>                 |   |                    |                   |                             |                             |