

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

*Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder
metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden
Tumoren nach vorheriger Chemotherapie*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
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.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	104
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	105
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	111
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	121
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	130

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinom.....	21
Tabelle 3-2: Symptome des Lungenkarzinoms.....	22
Tabelle 3-3: Untersuchungsmethoden des Lungenkarzinoms bei Erstdiagnose.....	23
Tabelle 3-4: Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms nach der 7. Auflage der UICC	24
Tabelle 3-5: T-Klassifikation (7. Auflage UICC)	24
Tabelle 3-6: N-Klassifikation (7. Auflage UICC).....	25
Tabelle 3-7: M-Klassifikation (7. Auflage UICC).....	25
Tabelle 3-8: Subklassifikation des NSCLC Stadium IIIA N2 nach Robinson et al.....	25
Tabelle 3-9: ECOG-Leistungsstatus (Allgemeinzustand des Patienten).....	26
Tabelle 3-10: Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms nach WHO/IARC sowie prozentuale Anteile der histopathologischen Subtypen	27
Tabelle 3-11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für Deutschland	35
Tabelle 3-12: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Lungenkarzinoms (ICD-10 C33-C44)	38
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	40
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom	41
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten mit NSCLC an Patienten mit Lungenkarzinom	43
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten im Stadium IIIB/IV an Patienten mit NSCLC	44
Tabelle 3-17: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert)	46
Tabelle 3-18: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und PD-L1 exprimierenden Tumoren	47
Tabelle 3-19: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt bzw. nicht angezeigt ist	48
Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten in der GKV	49
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)	65
Tabelle 3-25: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69

Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patientin und Patient	78
Tabelle 3-28: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel pro Patientin/Patient	79
Tabelle 3-29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patientin/Patient	80
Tabelle 3-30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Erlotinib pro Patientin/Patient	81
Tabelle 3-31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib pro Patientin/Patient	82
Tabelle 3-32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib pro Patientin/Patient	83
Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-35: 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).....	92
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	96
Tabelle 3-37: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	115
Tabelle 3-38: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	117
Tabelle 3-39: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC.....	20
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011-2012.....	36
Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011-2012.....	36
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase (Anaplastic Lymphom Kinase)
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
BRAF	Serine/Threonine-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
BSC	Best-Supportive-Care
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
EML-4	Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4
EPAR	European Public Assessment Report
ErbB-Familie	V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog
EU	Europäische Union
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (Formalin-fixed, Paraffin-embedded Tissue)
FGFR	Fibroblasten Wachstumsfaktor-Rezeptor (Fibroblast Growth Factor Receptor)
G1-L1-W1	- 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
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

Abkürzung	Bedeutung
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
KG	Körpergewicht
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
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
per os	Orale Gabe
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSUR	Periodic Safety Update Report
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIADH	Schwarz-Bartter-Syndrom (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion)
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
T790M	EGFR Resistenzmutation
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
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)
VEGFR	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 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.

Für das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet „lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen“ wird davon ausgegangen, dass jeder vorbehandelte Patient im Laufe seiner Behandlung (nach Erstlinien- oder Zweitlinientherapie) eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hat (siehe auch Abschnitt „Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“) und sich im Krankheitsstadium IIIB/IV befindet (Stadieneinteilung UICC [7. Auflage]). Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab nur bei Patienten eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore aufweisen. Bezüglich der Histologie bestehen gemäß Fachinformation keine Einschränkungen (1), daher schließt das Anwendungsgebiet sowohl NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie als auch Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie ein.

Die Therapieoptionen für die Zweit- und Folgelinien sind begrenzt. Vergleichbar zum beschriebenen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab findet sich in aktuellen Therapieempfehlungen Docetaxel. Daher umfasst das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet zudem zwei bewertungsrelevante Patientenpopulationen:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt Docetaxel als zVT für Patienten, für die Docetaxel angezeigt ist und Best-Supportive-Care (BSC) für Patienten, für die Docetaxel nicht angezeigt ist.

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 09. Dezember 2015 stattgefunden (Beratungsanforderung 2015-B-146). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 06. Januar 2016 festgehalten (2). Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es im Zuge der EMA-Einreichung zu einer Änderung des geplanten Anwendungsgebietes von „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten ist“ zu „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“ (1). Aus Sicht von MSD haben die Änderungen keinen Einfluss auf die vom G-BA vergebene zVT, da die Ausführungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zur zVT durch das neue Anwendungsgebiet berücksichtigt werden (Ausführliche Begründung siehe auch Abschnitt „Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Der G-BA hat folgende zVT für Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem NSCLC bei Erwachsenen, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten ist, bestimmt:

- Docetaxel oder Pemetrexed
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)
- oder
- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)
- oder
- Crizotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden ALK-Mutationen)
- Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib, Erlotinib und Crizotinib nicht angezeigt ist¹:
Best-Supportive-Care (BSC)

¹ In dem vorliegenden Dossier wird diese Patientenpopulation bezeichnet als „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist“. Die übrigen Patienten werden unter der Patientenpopulation „Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist“ zusammengefasst.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der G-BA weist darauf hin, dass die zVT mehrere Therapieoptionen beinhaltet, die als zweckmäßig erachtet werden. Der pharmazeutische Unternehmer kann für den Nachweis des Zusatznutzens aus diesen zVT auswählen und im Dossier den medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer oder auch mehreren der genannten Vergleichstherapien darlegen (2).

Die Geschäftsstelle erläutert die Herleitung der zVT auf der Grundlage des 5. Kapitels § 6 der Verfahrensordnung des G-BA wie folgt:

„Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinientherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Driver-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten.

Für Patienten, für die nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, wird diese in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Mono-Chemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die zuvor noch nicht mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den TKI Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für einen der beiden TKI hervor. Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der TKI gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen.

Für Patienten mit ALK-positiven Tumoren steht mit dem TKI Crizotinib eine weitere Therapieoption für speziell diese Teilpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für Crizotinib wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bei Patienten mit ALK-positiven Tumoren festgestellt. Der entsprechende Beschluss des G-BA wurde bis zum

1. April 2016 befristet², um weitere klinische Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit, die der EMA angesichts der bedingten Zulassung von Crizotinib vorzulegen sind, einbeziehen zu können. Bei Crizotinib handelt es sich um eine noch neue Behandlungsoption, die in den vorliegenden Leitlinien und systematischen Reviews (noch) nicht hinlänglich abgebildet wird. Von dieser Evidenzlage ausgehend wird Crizotinib als eine alternative Vergleichstherapie, jedoch nicht als alleinige zweckmäßige Therapie für diese Teilpopulation angesehen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die keine der genannten Therapien angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein – und für die zudem eine Therapie mit Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Mit Nivolumab und Nintedanib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist (2).“

Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus Sicht von MSD haben die Änderungen des Anwendungsgebiets, welche sich aus der zugelassenen Fachinformation im Vergleich zum vorläufigen Wortlaut des vormaligen G-BA Beratungsantrags ergeben, keinen Einfluss auf die sich ergebende zVT:

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Pembrolizumab berücksichtigt die Ausführungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch zur zVT. Nachfolgend sind die Punkte aufgeführt, in denen sich das zugelassene Anwendungsgebiet³ von dem angefragten Anwendungsgebiet⁴ unterscheidet:

² Die Befristung der Geltungsdauer des G-BA Beschlusses wurde auf den 01. Juli 2016 verlängert (3).

³ KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 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.

⁴ KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen angezeigt, deren Erkrankung unter einer platinbasierten Chemotherapie fortgeschritten ist

- Lokal fortgeschrittenes oder metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Der Begriff „nicht resezierbar“ wird ersetzt durch lokal fortgeschritten)
- Anwendung bei PD-L1 exprimierenden Tumoren
- Fortgeschrittene Erkrankung nach einer vorherigen Chemotherapie (der Begriff „platinbasiert“ wird nicht ausdrücklich aufgeführt)
- Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben

Wie vom G-BA erläutert, befinden sich Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem NSCLC im Krankheitsstadium IIIB/IV (2). Diese beiden Stadien werden auch unter dem Begriff fortgeschrittenes NSCLC zusammengefasst (4). Daher hat die Änderung von „nicht resezierbar oder metastasierend“ zu „lokal fortgeschritten oder metastasierend“ keine Auswirkungen auf das Anwendungsgebiet und Pembrolizumab ist auch weiterhin vorgesehen für die Behandlung von Patienten im Stadium IIIB/IV. Auch hat der Zusatz „mit PD-L1 exprimierenden Tumoren“ keinen Einfluss auf die Vergabe der zVT: 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 Substanz, die bei NSCLC an eine Biomarkertestung auf PD-L1-Expression geknüpft ist.

Pembrolizumab ist zudem weiterhin vorgesehen für den Einsatz in der Zweit- oder Folgelinie. Lediglich der Begriff „platinbasiert“ wird nicht ausdrücklich bei dem Passus „nach vorheriger Chemotherapie“ aufgeführt. Für alle Patienten der Stadien IIIB und IV (ECOG-Leistungsstatus 0-2) mit nicht resezierbarem oder metastasierendem NSCLC wird unabhängig vom histologischen Subtyp und Genotyp/Mutationsstatus im Therapiealgorithmus (Erstlinien- oder Zweitlinientherapie) eine Chemotherapie empfohlen, die platinbasiert ist (5-9). Die angewandte Chemotherapie enthält somit immer ein Platinderivat und in der Formulierung des Anwendungsgebiets kann daher auf die ausdrückliche Nennung des Begriffs „platinbasiert“ verzichtet werden.

Durch den Zusatz „Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben“ werden explizit Patienten eingeschlossen, die zuvor eine EGFR- oder ALK-TKI-Vorbehandlung sowie Chemotherapie erhalten haben. Bei Patienten, bei denen EGFR-TKI bzw. ALK-TKI in der Erstlinie versagt haben, wird von der in Deutschland aktuellen Leitlinie eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen (5). Internationale Leitlinien (z. B. Ettinger et al. 2016 (7)) spiegeln neue Entwicklungen bezüglich der Wirksamkeit von Zweit- und Drittgenerations TKI wider und empfehlen den Wechsel der Substanz bei TKI-Versagen oder den Einsatz entsprechender TKI (z. B. Osimertinib) bei nachgewiesenen Folgemutationen (z. B. T790M). Schreitet die Erkrankung dennoch weiter fort, kann schlussfolgig für diese Patienten nach Ausschöpfen verfügbarer spezifischer Therapien

(TKI) sowie nachfolgender platin-basierter Chemotherapie ebenfalls eine Monotherapie mit Docetaxel noch eine Therapieoption darstellen (10). Durch den neuen Label-Zusatz kommen somit keine weiteren Therapieoptionen hinzu, es kommt höchstens zu einer weiteren Einschränkung der möglichen zVT.

Die Fachinformation von Pembrolizumab sieht eine von der Histologie unabhängige Anwendung von Pembrolizumab vor (1). Für die Zweit- und Folgelinie stehen für Patienten mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie verschiedene Therapien zur Verfügung, die in drei Hauptgruppen unterteilt werden können: I) Chemotherapien, II) Proteinkinase-Inhibitoren, III) Antikörper (siehe auch Modul 2). Um den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für die Therapie des NSCLC mit plattenepithelialer und nicht-plattenepithelialer Histologie abzubilden, wurden nationale sowie internationale Leitlinien durchsucht.

In Deutschland ist derzeit keine gültige S3-Leitlinie verfügbar (11). Die aktuellen Therapieempfehlungen können der neusten Leitlinie der DGHO (5) entnommen werden, die mit den Empfehlungen internationaler Leitlinien grundsätzlich übereinstimmen (6-9). Unterschiede finden sich bezüglich dem Einsatz von verschiedenen TKI in Zweit- und Folgelinien (7). Gemäß den Empfehlungen der DGHO (5) wird für alle Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadien IIIB und IV [ECOG-Leistungsstatus 0-2]) unabhängig vom histologischen Subtyp und Genotyp/Mutationsstatus im Therapiealgorithmus (Erstlinien- oder Zweitlinientherapie) eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen: Bei Patienten ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus wird in der Erstlinie von der DGHO sowie von internationalen Leitlinien eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen (5-9). Dies betrifft die Mehrzahl der Patienten, da lediglich ca. 10,3 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV eine EGFR-Mutation aufweisen (12) und ca. 4,7 % eine ALK-Translokation (siehe auch Seite 45 Fußnote 5) (13, 14). Bei Patienten mit bestätigter, aktivierender EGFR-Mutation werden in der Erstlinie die Proteinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib empfohlen, bei Tumoren mit bestätigter ALK-Translokation der Proteinkinase-Inhibitor Crizotinib (5-9). Nach Versagen von Gefitinib, Erlotinib und Afatinib wird von der aktuellen Leitlinie der DGHO bei Patienten mit bestätigter, aktivierender EGFR-Mutation eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen. Bei Patienten mit vorliegenden ALK-Translokationen wird nach Versagen von Crizotinib ebenfalls eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen oder seit kurzem auch der TKI Ceritinib (5).

Bei Fortschreiten der Erkrankung unter oder nach einer platinbasierten Chemotherapie stehen für diese Patienten (IIIB/IV [ECOG-Leistungsstatus 0-2]) folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (5):

- Bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom und unbekanntem Mutationsstatus

eine Monotherapie mit Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib sowie eine Kombinationstherapie aus Docetaxel und Nintedanib

- bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom und unbekanntem Mutationsstatus
eine Monotherapie mit Docetaxel, Erlotinib oder Nivolumab

Bei Patienten mit EGFR-Mutation/ALK-Translokation nach Ausschöpfung verfügbarer spezifischer Therapien (TKI) und einer platinbasierten Chemotherapie kann als Schlussfolgerung aus den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen (5-9) eine Monotherapie mit Docetaxel die Option zur Weiterbehandlung darstellen.

Pemetrexed ist mit der Einschränkung versehen, dass es unabhängig der Therapielinie nicht für Patienten mit überwiegend plattenepithelialer Histologie zugelassen ist (15). Erlotinib ist zwar auch für Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen zugelassen, zeigt bei dieser Patientengruppe aber weder einen Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen (16). Bei den beiden Substanzen Nintedanib und Nivolumab handelt es sich um recht neue Behandlungsoptionen, deren therapeutischer Stellenwert gemäß G-BA derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist (2). Somit stellt Docetaxel für NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer sowie nicht-plattenepithelialer Histologie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, die geeignete zVT dar.

Fazit

Die sich im Anschluss an das G-BA-Beratungsgespräch ergebenden Änderungen des Anwendungsgebietes von Pembrolizumab haben keinen Einfluss auf die Zielpopulation und somit auf die vom G-BA benannte Vergleichstherapie.

Docetaxel stellt im betrachteten Anwendungsgebiet für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, eine geeignete Vergleichstherapie dar und entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien sowie den Vorgaben des G-BA.

Auch mit der Wahl von BSC als zVT für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, folgt MSD den Empfehlungen des G-BA. Für diese Patientengruppe gibt es derzeit keine spezifische Standardtherapie und die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als primäres Therapieziel verfolgt wird (2).

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 (06. Januar 2016) (2), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de) sowie auf Therapieempfehlungen aktueller nationaler und internationaler Leitlinien. Die relevanten nationalen sowie 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: Juli 2016.
2. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016.
3. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V – Crizotinib. Stand: 07.01.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2447/2016-01-07_AM-RL-XII_Crizotinib_2012-11-15-D-040_Fristverl%C3%A4ngerung_BAnz.pdf. Zugriff am: 21.06.2016.
4. 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.

5. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>. Zugriff am: 21.06.2016.
6. 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.
7. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
8. 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.
9. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
10. Reck M. Persönliche Rücksprache mit Prof. M. Reck am 02.03.2016 (DGP Kongress, Leipzig). 2016.
11. AWMF. Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms: Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft [Gültigkeit abgelaufen]. 2016.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA® (Pemetrexed) 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: 14.06.2016.
16. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TARCEVA® (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.

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.

Da Pembrolizumab bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie angezeigt ist, bezieht sich die nachfolgende Beschreibung der Erkrankung primär auf das NSCLC im fortgeschrittenen Stadium (Stadium IIIB/IV nach der Stadieneinteilung UICC [7. Auflage]; siehe auch Abschnitt 3.1).

Definition/Grundlagen Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist ein epitheliales Malignom, das in erster Linie in der Lunge entsteht (1). Es gehört zu den bösartigen Erkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen (2). 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“ (3).

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 (4). 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 (5). 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) (6). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (6-8). 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 (9). 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 (9). 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 (10).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des Lungenkarzinoms

Weltweit zählt das Lungenkarzinom zu einer der häufigsten Krebserkrankungen (2). Für das Jahr 2016 wird in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen auf 55.300 geschätzt, hiervon 35.000 Männer und 20.300 Frauen (9). 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 (9). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das Lungenkarzinom im Allgemeinen beträgt 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 (9).

Insgesamt zählt das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen (9). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von NSCLC-Patienten im Stadium I z. B. beträgt 71,4 %, im Stadium II 40,9 %, im Stadium III 13,9 % und im Stadium IV lediglich 4,4 % (11) (siehe Abbildung 3-1).

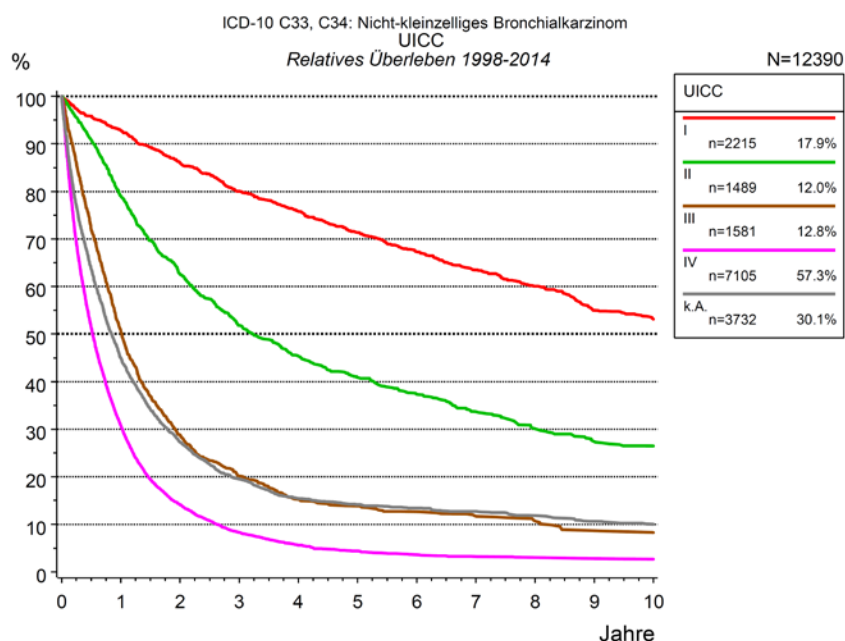


Abbildung 3-1: Relatives Überleben für Patienten mit NSCLC nach UICC

Quelle: (11) (14.390 von 16.122 Patienten aus den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2014 besitzen Angaben zu diesem Merkmal, für 12.390 Personen wurde eine Klassifikation erstellt. Die graue Linie repräsentiert 3.732 Patienten ohne auswertbare Angaben zum Merkmal UICC [23.1% von 16.122 Patienten, die übrigen Prozentangaben beziehen sich auf n=12.390])

Klinische Symptome beim Lungenkarzinom

Im frühen Stadium des Lungenkarzinoms sind oftmals keine Symptome erkennbar (2). 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) (12).

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinom

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

Quelle: (12)

Bei den Symptomen wird zwischen lokal tumorbedingten, metastasenbedingten sowie allgemeinen Symptomen unterschieden (2). 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 Fatigue oder weisen Symptome auf, die für Metastasen spezifisch sind (12). 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 (2). 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	▪ 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	▪ Knochenschmerzen ▪ Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Verwirrtheit, Krampfanfälle ▪ Lymphknotenschwellung (supraklavikulär) ▪ Gelbsucht (Ikterus)
Allgemein	▪ Gewichtsverlust ▪ Fieber ▪ Nachtschweiß ▪ Schwäche ▪ paraneoplastische Syndrome (häufiger bei Patienten mit SCLC) - 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: (2)

Diagnose des Lungenkarzinoms

Bisher gibt es keine etablierte Maßnahme zur Früherkennung des Lungenkarzinoms (9). Lediglich intensive Raucher und Ex-Raucher werden hierzu in Studien aufgenommen (2). 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: (2)

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]) (2). Ziel dieser Stadieneinteilung ist die Unterteilung in Patienten mit lokal-regionaler Erkrankung und Patienten mit Metastasen (13).

Stadieneinteilung des Lungenkarzinoms

Die Stadieneinteilung bzw. Klassifikation der Lungenkarzinom-Patienten erfolgt auf Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach Tumorgroße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der UICC-Kriterien (14). Beim NSCLC kann zudem zusätzlich Robinson et al. herangezogen werden (15). Die aktuellste Version der TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien sind in der 7. Auflage der UICC-Kriterien zusammengefasst und können Tabelle 3-4, Tabelle 3-5, Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 entnommen werden.

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie (2, 16). 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 (2). 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 (2).

Die Gruppe der NSCLC-Patienten im Stadium III ist sehr heterogen und die Wahl der Therapie unterscheidet sich daher innerhalb dieser Gruppe (2). Für das Stadium IIIA wurde von Robinson et al. (15) eine Subklassifikation entwickelt (siehe Tabelle 3-8), welche eine am Rezidivrisiko adaptierte Therapie für Patienten im Stadium IIIA (N2) ermöglicht (2). NSCLC-Patienten gelten bis zum Stadium IIIA unilevel als operabel (14, 15, 17-21).

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: (2, 14)

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: (2, 14)

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, supraklavikulären Lymphknoten.

Quelle: (2, 14)

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: (2, 14)

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: (2, 15)

Neben dem Krankheitsstadium wird bei der Wahl der Therapie zudem der Allgemeinzustand berücksichtigt (2). 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 z. B. 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 (22).

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: (22)

Histologische Klassifikation des Lungenkarzinoms

Ebenfalls entscheidend für die Wahl der Therapie ist die Histologie des Lungenkarzinoms. Bei therapie-orientierten Leitlinien wie z. B. der Leitlinie der DGHO wird zwischen kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) und NSCLC unterschieden (2). Das NSCLC wird weiter nach histologischen und genetischen Parametern differenziert. Die WHO unterscheidet

neben dem SCLC in die folgenden histopathologischen NSCLC-Subtypen: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom, adenosquamöses Karzinom, sarkomatoides Karzinom, Karzinoidtumor und Speicheldrüsentumor (13). Das Adenokarzinom, das großzellige Karzinom, das adenosquamöse Karzinom, das sarkomatoide Karzinom, der Karzinoidtumor und der Speicheldrüsentumor werden wiederum unter dem Begriff Nicht-Plattenepithelkarzinom zusammengefasst (2) (siehe Tabelle 3-10).

In Deutschland macht mit ca. 80,8 %-82,0 % der Fälle das NSCLC den größten Anteil der Lungenkrebsereignisse aus (23-25). Hiervon weisen ca. 21,8 % der NSCLC-Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf und ca. 76,3 % ein Nicht-Plattenepithelkarzinom (9, 25) (siehe auch Tabelle 3-10). Innerhalb der Gruppe der Nicht-Plattenepithelkarzinome ist das Adenokarzinom mit ca. 67 % die größte Gruppe (9).

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

Phänotyp	Anteil der Lungenkarzinom-patienten je Phänotyp (%)	Histopathologischer Subtyp		Anteil der Lungenkarzinom-patienten je Subtyp (%)
SCLC	ca. 18,6 (18,0-19,2) (23-25)			
NSCLC	ca. 81,4 (80,8-82,0) (23-25)	Plattenepithelkarzinom		ca. 21,8 (19,2-24,4) (26, 27)
		Nicht-Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom	ca. 76,3 (72,2-80,3) (26, 27)
			Großzelliges Karzinom	
			Adenosquamöses Karzinom	
			Sarkomatoides Karzinom	
			Karzinoidtumor	
			Speicheldrüsentumor	
SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quelle: Histologische Klassifikation modifiziert nach (2, 13)

Molekulare Klassifikation des NSCLC

Neben der histologischen Klassifikation hat sich beim NSCLC die molekular-pathologische Klassifikation etabliert (2, 28, 29), 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 (30). Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen (31) und bestimmte Onkogene sind charakteristisch für den jeweiligen Subtyp. So

treten z. B. EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen häufiger bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen (Adenokarzinom) auf (32).

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) (33). Insgesamt weisen ca. 10,3 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV eine EGFR-Mutation auf (27). Bei der ALK-Mutation handelt es sich um eine Inversion auf Chromosom 2, durch die das ALK-Gen mit einem anderen Gen, meist dem EML-4-Gen, fusioniert (34). ALK-Translokationen kommen bei ca. 4,7 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV vor (siehe auch Seite 45 Fußnote 5) (35, 36).

Die molekular-pathologische Klassifikation hat neue Ansatzpunkte für die Therapie des NSCLC ermöglicht (zielgerichtete Therapie). Zu diesen zielgerichteten Therapieansätzen zählen derzeit die unter Abschnitt 3.2.2 „Proteinkinase-Inhibitoren“ aufgezählten Behandlungsoptionen wie z. B. der EGFR-TKI Erlotinib und der ALK-TKI Crizotinib. Weitere neue Therapieansätze für das NSCLC werden 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 (6), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (40). PD-1 und PD-L1/PD-L2 zählen zu den so genannten „Immun-Checkpoints“ (41, 42). 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 (43). 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 (44). 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 (45). 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 (45-47) 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 (48-50). Bei ca. 66,4 %-70,0 % der NSCLC-Tumoren kann z.B. eine PD-L1 Expression nachgewiesen werden (51, 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 (7, 37).

Bei vielen Tumorentitäten führt die PD-L1 Expression auf den Tumorzellen zu einer schlechteren Prognose (38, 47).

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]). Für die Bestimmung der PD-L1 positiven Immunzellen gilt gleiches.

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 therapienaiven Patienten sowie bereits teilweise mehrfach vorbehandelten Patienten vergleichbar war (56).

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 Tumorable 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, 57-59).

Für Pembrolizumab (KEYTRUDA®) liegen prospektiv erhobene und voll publizierte Daten für den prädiktiven Wert von PD-L1 beim 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 prospektiv definiert und für die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab validiert. In der KEYNOTE 010 Studie konnte die klinische Wirksamkeit bei PD-L1 positiven Patienten bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden (51).

Fazit:

Die tumorale PD-L1 Expression beim NSCLC eignet sich als Biomarker: Mittels der beiden Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 010 konnte gezeigt werden, dass die tumorale PD-L1 Expression einen prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (51, 53).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.

Die Zielpopulation entspricht somit Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Gemäß Fachinformation wird Pembrolizumab nur bei Patienten eingesetzt, welche PD-L1 positive Tumore aufweisen. Des Weiteren umfasst das geplante 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. Auch wird davon ausgegangen, dass jeder vorbehandelte Patient im Laufe seiner Behandlung (Erst- oder Zweitlinie) eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hat (siehe hierzu auch Abschnitt „Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Die Zielpopulation wird zudem unterteilt in:

- 1) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, sowie
- 2) Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

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 Stadium IIIB/IV ist sehr ungünstig (11). Bei diesen Patienten hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion tumorbedingter Symptome (2). 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 molekulopathologischen Alterationen (EGFR-Mutationsstatus, ALK-Mutationsstatus) bestimmt wird (2). Trotz der Erfolge, die durch die derzeit verfügbaren Therapien erreicht werden konnten, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für das fortgeschrittene NSCLC in der Erstlinie sowie im rezidierten/refraktären Setting (60):

Als Standardtherapie in der Erstlinie wird von der Leitlinie der DGHO sowie von internationalen Leitlinien bei Patienten ohne Mutationen oder unbekanntem Mutationsstatus eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed oder eine andere platinbasierte Kombinationschemotherapie empfohlen (2, 28, 29, 61, 62). Für einen kleinen Teil der Patienten in der Erstlinie (4,7 % mit ALK-Mutation sowie 10,3 % mit EGFR-Mutation; siehe auch Tabelle 3-36) besteht die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie mit Proteinkinase-Inhibitoren: Bei Patienten mit bestätigter EGFR-Mutation werden die Proteinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib oder Afatinib empfohlen, bei Tumoren mit bestätigter ALK-Translokation der Proteinkinase-Inhibitor Crizotinib (2, 28, 29, 61, 62).

Das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie ist im Stadium IIIB/IV generell von kurzer Dauer und bereits nach 4-6 Monaten tritt häufig eine Progression der Erkrankung ein (63). Nach Eintreten eines Progresses im Anschluss an eine Erstlinientherapie wird von den Leitlinien der Einsatz einer Therapie in der Zweitlinie empfohlen. Im klinischen Alltag stehen zurzeit drei verschiedene Wirkansätze für die Behandlung in der Zweit- und Folgelinie zur Verfügung: I) Chemotherapien, II) Proteinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI, ALK-TKI, Angiokinase-Inhibitoren) sowie III) Antikörper (PD-1 Antikörper) (siehe auch Modul 2).

Chemotherapien

Zwar hat sich grundsätzlich die Auswahl der Chemotherapien für NSCLC-Patienten verbessert und Patienten können dadurch auch nach Progress der Erkrankung in der Zweit- und Folgelinie eine Chemotherapie erhalten, jedoch wird hierin nur ein geringer Nutzen gesehen, da, gerade in den Folgelinien, die Ansprechraten sehr gering, die Dauer des

Ansprechens nur kurz und die Überlebensraten sehr schlecht sein können (64). In der Zweitlinie hat sich für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC eine Monotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed bewährt (2, 29, 61, 62). Diese beiden Chemotherapeutika können – vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie – als therapeutisch vergleichbar angesehen werden (65). Die Zulassung von Pemetrexed ist jedoch beschränkt auf Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom, da Pemetrexed bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom eine signifikante Unterlegenheit gegenüber Docetaxel (6,2 vs. 7,4 Monate, $p=0,018$) gezeigt hat (66). Generell werden unter einer Chemotherapie in der Zweitlinie im Schnitt mediane Überlebenszeiten von nur ca. acht Monaten erreicht (67, 68).

Proteinkinase-Inhibitoren

Bei den Proteinkinase-Inhibitoren stehen für die Zweit- und Folgelinie verschiedene zielgerichtete Arzneimittel zur Verfügung: Für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen sind analog zur Erstlinie Erlotinib, Gefitinib und Afatinib zugelassen (69-71); für Patienten mit ALK-Translokationen Crizotinib sowie seit Mai 2015 für Patienten, bei denen eine Therapie mit Crizotinib zuvor versagt hat, Ceritinib (72, 73). Diese Therapien sind aufgrund der Einschränkungen bezüglich des Mutationsstatus nur für eine kleine Patientengruppe einsetzbar: ca. 10,3 % der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC weisen EGFR-Mutationen auf (27) und ca. 4,7 % eine ALK-Translokation (siehe auch Seite 45 Fußnote 5) (35, 36). Erlotinib ist zwar auch für Patienten ohne aktivierende EGFR-Mutationen zugelassen, zeigt bei dieser Patientengruppe aber weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen (71). Zudem werden die zielgerichteten Therapien bevorzugt in der Erstlinie eingesetzt. Versagt bei den Patienten mit EGFR-Mutation/ALK-Translokation einer der zuvor beschriebenen Proteinkinase-Inhibitoren, wird von der aktuellen Leitlinie der DGHO eine platinbasierte Chemotherapie empfohlen (2). Internationale Leitlinien (z. B. Ettinger et al. 2016 (28)) spiegeln neue Entwicklungen bezüglich der Wirksamkeit von Zweit- und Drittgenerations TKI wider und empfehlen den Wechsel der Substanz bei TKI-Versagen oder den Einsatz entsprechender TKI (z. B. Osimertinib) bei nachgewiesenen Folgemutationen (z. B. T790M). Schreitet die Erkrankung dennoch weiter fort, kann schlussfolgich für diese Patienten nach Ausschöpfen verfügbarer spezifischer Therapien (TKI) sowie nachfolgender platin-basierter Chemotherapie ebenfalls eine Monotherapie mit Docetaxel noch eine Therapieoption darstellen (74).

Neben den zuvor beschriebenen Proteinkinase-Inhibitoren steht des Weiteren der dreifach zielgerichtete Angiokinase-Inhibitor Nintedanib zur Verfügung, der gegen die Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGFR 1-3, PDGFR- α und - β sowie FGFR 1-3 gerichtet ist. Die Zulassung ist jedoch beschränkt auf Patienten mit Adenokarzinom und zudem darf Nintedanib nur in Kombination mit Docetaxel gegeben werden (75). Ein weiterer, kürzlich zugelassener Proteinkinase-Inhibitor, der die Liganden-stimulierende Aktivierung des VEGFR 2 inhibiert, ist Ramucirumab. Ramucirumab darf, wie Nintedanib, nur in Kombination mit Docetaxel gegeben werden (76).

Antikörper

In der Zweitlinientherapie wurde durch die Zulassung von Nivolumab aktuell erstmals die Wirksamkeit einer Immuntherapie bei NSCLC-Patienten gezeigt (2, 77). Nivolumab blockiert wie Pembrolizumab die Interaktion des PD-1 Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 (77). Beide Antikörper unterscheiden sich hinsichtlich ihrer molekularen Struktur und Unterschiede im klinischen Profil sind somit nicht ausgeschlossen (siehe hierzu auch Modul 2). Eine Vergleichsstudie existiert bislang nicht.

Die meisten der zuvor erwähnten Therapien für die Zweit- und Folgelinie unterliegen einer Einschränkung wie z. B. einer Beschränkung auf eine bestimmte Histologie (Pemetrexed, Nintedanib), das Vorhandensein bestimmter genetischer Vorbedingungen (Gefitinib, Afatinib, Crizotinib, Ceritinib) oder einer Zulassungseinschränkung nur als Kombinationstherapie (Nintedanib, Ramucirumab). Neben dem erst kürzlich für NSCLC zugelassenen PD-L1 Antikörper Nivolumab kann lediglich Docetaxel uneingeschränkt eingesetzt werden. Docetaxel weist jedoch als Chemotherapeutikum, im Gegensatz zu Proteinkinase-Inhibitoren und Antikörpern, vergleichsweise geringe Überlebenszeiten auf. Daher besteht weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für vorbehandelte NSCLC-Patienten.

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

Mit **Pembrolizumab** steht eine neue Therapie zur Verfügung, mit der alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Zweit- und Folgelinie bei erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie erfüllt werden können. Die dargestellten Daten in Modul 4A dieses Dossiers belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab eine im Vergleich wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption darstellt. Aus den vorgelegten Analysen der Zulassungsstudie KEYNOTE 010 zeigt sich ein „Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem, PD-L1 exprimierendem NSCLC nach vorheriger Chemotherapie“.

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 fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB/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 (9, 78). Die nachfolgenden Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie zu den Sterberaten stützen sich daher vorwiegend auf Angaben des RKI (9, 78, 79). Grundsätzlich kann dabei eher von einer Überschätzung der Zahlen ausgegangen werden, da unter ICD-10 C33 und C34 auch Diagnosen mit SCLC codiert sein können.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland - Datenbasis RKI

Das Lungenkarzinom ist bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung (9). 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 jährlich rohen Erkrankungsrate von 87,8 Fällen pro 100.000 bei den Männern und 43,9 Fällen pro 100.000 bei den Frauen. Die Prognose des RKI für das Jahr 2016 geht von 35.000 neuerkrankten Männern und 20.300 neuerkrankten Frauen aus (Gesamt: 55.300) (9). Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom für Deutschland.

Tabelle 3-11: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) für 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 (9). e: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) f: Die relative Überlebensraten bilden die krebisbedingte 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 (9). ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme						

Quelle: (9)

Mit zunehmenden 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).

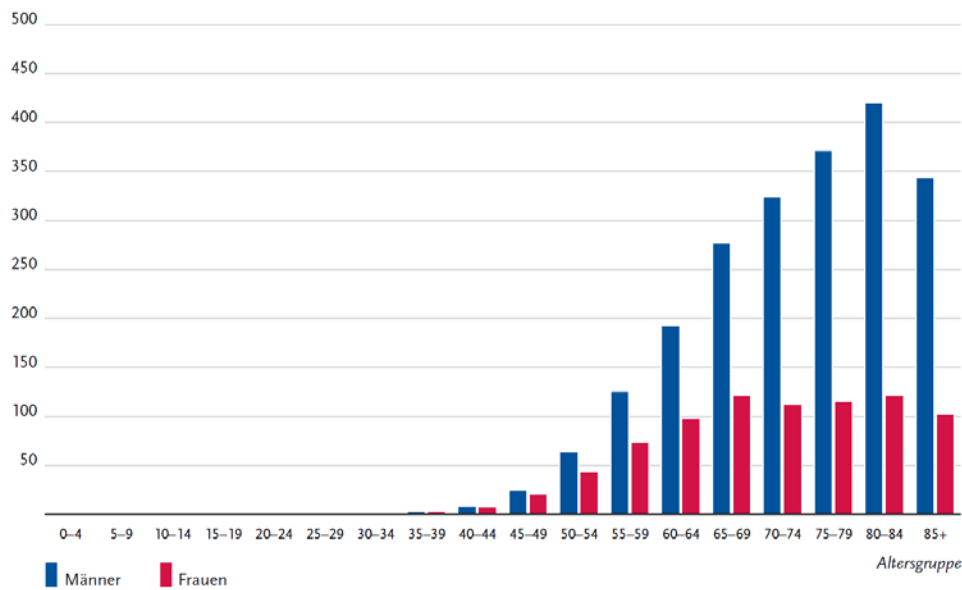


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011-2012.

Quelle: (9)

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 sowie 35,9 Fällen pro 100.000 bei den Frauen (siehe auch Tabelle 3-11) (9).

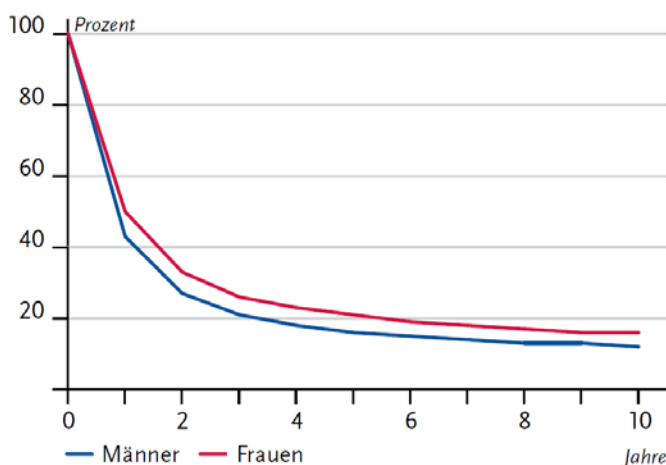


Abbildung 3-3: Relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) in Deutschland, 2011-2012.

Quelle: (9)

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 (9).

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 (2016-2021) wird wie folgt vorgegangen:

Zunächst werden die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33-C34) für die Jahre 2016-2021 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2016-2021 berechnet.

Schätzung der rohen Inzidenzrate- und 5-Jahres-Prävalenz 2016-2021***Männer***

Bei den Männern wird von einer konstanten rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz des Lungenkarzinoms für die Jahre 2016-2021 ausgegangen.

Da die rohen Inzidenzraten in den Jahren 2009-2012 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. Für die Jahre 2009, 2010 und 2011 betrugen die rohen 5-Jahres-Prävalenzen für Männer (ICD-10 C33-C34) 123,2 und 123,4 sowie 123,2 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (79). Eine Prognose für darauffolgende Jahre existiert nicht. Daher wird vereinfachend für die Berechnung der Jahre 2016-2021 die aktuellste rohe 5-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2011 (123,2) 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 2009-2012 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, 2010, 2011, 2012 sowie der vom RKI prognostizierten Daten für das Jahr 2014 (9, 78) und die rohe 5-Jahres-Prävalenz anhand der verfügbaren Daten für die Jahre 2009, 2010 sowie 2011 (79) mittels linearer

Regression auf die Jahre 2016-2021 extrapoliert. Da für die rohe 5-Jahres-Prävalenz keine Angaben für das Jahr 2012 verfügbar sind sowie für das Jahr 2014 keine Prognose des RKI vorliegt, können für die Berechnung der Regressionsgleichung der rohen 5-Jahres-Prävalenz lediglich die Angaben der Jahre 2009-2011 berücksichtigt werden.

Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y=1,5932x-3161,3$; ($R^2=0,99$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y=2,05x-4056$; ($R^2=0,9982$)

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 2016-2021 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) 2016-2021

Für die Berechnung der Inzidenz und der Prävalenz für die kommenden fünf Jahre (2016-2021) werden für das jeweilige Jahr die zuvor ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Raten der Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenz mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen (G1-L1-W1 Variante; (80)) multipliziert.

Die geschätzte Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2016-2021 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						
2009	Männer	-	88,5 ^a	35.500 ^a	123,2 ^b	49.200 ^a
	Frauen	-	39,6 ^a	16.550 ^a	62,4 ^b	26.200 ^a
2010	Männer	-	87,4 ^a	35.040 ^a	123,4 ^b	49.000 ^a
	Frauen	-	40,9 ^a	17.030 ^a	64,6 ^b	27.100 ^a
2011	Männer	-	90,0 ^a	35.270 ^a	123,2 ^b	49.600 ^a
	Frauen	-	43,1 ^a	17.710 ^a	66,5 ^b	28.700 ^a
2012	Männer	-	87,8 ^a	34.490 ^a	-	49.000 ^a
	Frauen	-	43,9 ^a	18.030 ^a	-	29.200 ^a

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)
Schätzung und Fortschreiben der Bevölkerungsanzahl, Inzidenzrate sowie 5-Jahres-Prävalenz						
2014	Männer	-	90,6 ^c	36.000 ^c	-	-
	Frauen	-	47,6 ^c	19.600 ^c	-	-
2015^d	Männer	39.955	87,5	34.961	123,2	49.225
	Frauen	41.391	49,0	20.281	74,8	30.940
	<i>Gesamt</i>	<i>81.346</i>		<i>55.241</i>		<i>80.164</i>
2016	Männer	-	87,5 ^c	35.000 ^c	123,2	49.351
	Frauen	-	49,1 ^c	20.300 ^c	76,8	31.811
	<i>Gesamt</i>	-		<i>55.300</i>		<i>81.162</i>
2017	Männer	40.126	87,5	35.110	123,2	49.435
	Frauen	41.428	52,2	21.619	78,8	32.666
	<i>Gesamt</i>	<i>81.554</i>		<i>56.729</i>		<i>82.101</i>
2018	Männer	40.159	87,5	35.139	123,2	49.476
	Frauen	41.413	53,8	22.271	80,9	33.503
	<i>Gesamt</i>	<i>81.572</i>		<i>57.410</i>		<i>82.979</i>
2019	Männer	40.158	87,5	35.138	123,2	49.475
	Frauen	41.375	55,4	22.910	82,9	34.321
	<i>Gesamt</i>	<i>81.533</i>		<i>58.048</i>		<i>83.795</i>
2020	Männer	40.125	87,5	35.109	123,2	49.434
	Frauen	41.309	57,0	23.531	85,0	35.113
	<i>Gesamt</i>	<i>81.434</i>		<i>58.641</i>		<i>84.547</i>
2021	Männer	40.056	87,5	35.049	123,2	49.349
	Frauen	41.218	58,6	24.136	87,0	35.880
	<i>Gesamt</i>	<i>81.274</i>		<i>59.185</i>		<i>85.229</i>
Die Angaben der Jahre 2015-2021 basieren auf eigenen Berechnungen, wenn nicht anders gekennzeichnet. a: Angaben aus (78) und (9). b: Angaben wurden einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten entnommen (79). c: Schätzungen des RKI. d: Die Zahlen für das Jahr 2015 werden für die Berechnung der Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom in Tabelle 3-14 benötigt. Vereinfachend wird bei den Männern ebenfalls von den vom RKI für das Jahr 2016 geschätzten Werten für die rohe Inzidenzrate (87,5) und der rohen 5-Jahres-Prävalenz (123,2) ausgegangen. Die Berechnung erfolgte analog der Berechnung der Daten für die Jahre 2016-2021. ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 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						

Quellen: (9, 78-80)

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	10.167-16.970	8.795-14.679

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, Studien des pharmazeutischen Unternehmers [KEYNOTE 001 und 010]) 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).

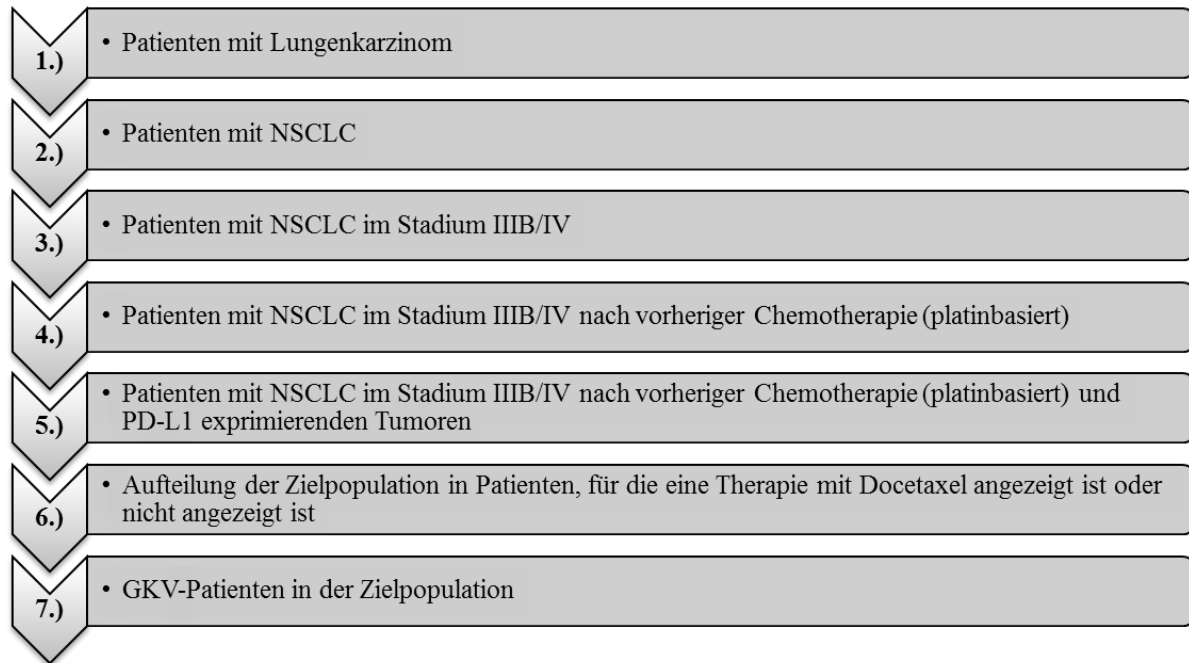


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

1.) Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom

Für die Schätzung der Anzahl der Lungenkarzinom-Patienten, die im Jahr 2016 zu behandeln sind, wird eine Spanne aus den in Tabelle 3-12 hergeleiteten Werten gebildet:

- Untergrenze: 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2016
- Obergrenze: Summe aus der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2015 und der Inzidenz für das Jahr 2016. Die Summe schließt damit auch Patienten ein, die im Jahr 2016 versterben und stellt somit die Obergrenze dar.

Für das Jahr 2016 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 2016 [n])	Obergrenze (Summe aus 5-Jahres- Prävalenz 2015 + Inzidenz 2016 [n])
Lungenkarzinom-Patienten	81.162	135.464
n: Anzahl der Patienten		

Quellen: 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 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 (25). 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) (25).

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 25.034 Lungenkarzinom-Patienten (Stand: 23.12.2015) (23, 24). Davon waren 63,8 %-65,0 % der Patienten Männer und 35,0 %-36,2 % Frauen (Erhebungszeitraum 1998-2014). Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnose betrug 66,7-67,8 Jahre (Median; Erhebungszeitraum 1998-2014) (23, 24). 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)	25.034 ^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=20.239) und der Anzahl der Patienten mit SCLC (N=4.795). n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; TRM: Tumorregister München; Min: Minimum; Max: Maximum; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quellen: (23-25)

3.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV

Das fortgeschrittene Lungenkarzinom wird unter den beiden Stadien IIIB/IV zusammengefasst (81). Diese Patienten gelten als nicht resezierbar und weisen eine schlechte Prognose auf (2, 11). Der Anteil der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV wird mittels der Auswertungen der Registeranalyse der ADT/KoQK (25) sowie der in Europa durchgeführten Kohortenstudie von Boch et al. 2013 (82) berechnet. Die eingeschlossene Studienpopulation beider Quellen ist hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar. In die Studie von Boch et al. (82) wurden 63,8 % Männer und 36,2 % Frauen aufgenommen. Bei der Registeranalyse der ADT/KoQK waren es 69,1 % Männer und 30,9 % Frauen (25). 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 (25).

Aus den beiden zuvor beschriebenen Quellen wird ein Mittelwert von 55,6 % (Min-Max: 51,0 %-60,1 %) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV berechnet (siehe Tabelle 3-16), der für die Ableitung der Zielpopulation in Tabelle 3-21 herangezogen wird.

Zusätzlich ist die Registeranalyse des TRM (23) dargestellt, jedoch aufgrund der fehlenden Aufteilung der UICC-Stadien in IIIA und IIIB wird diese nicht in die Berechnung mit einbezogen.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten im Stadium IIIB/IV an Patienten mit NSCLC

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil Stadium IIIB/IV (%)
ADT/KoQK 2014	Registeranalyse 2002-2011 (Deutschland)	20.121 ^a	NSCLC	60,1 ^b
Boch et al. 2013	Kohortenstudie 2009-2010 (Europa)	543 ^c	NSCLC	51,0
Mittelwert (Min-Max)				55,6 (51,0-60,1)
Zusätzlich dargestellte Daten				
TRM 2016	Registeranalyse 1998-2014 (Deutschland)	12.390 ^d	NSCLC	70,1
a:Anzahl der Patienten im Jahr 2010 (13.911 Männer und 6.210 Frauen) b: Der Anteil wurde aus den folgenden Angaben berechnet: (Patienten Stadium IIIB [n=9.823]+Patienten im Stadium IV [n=35.863]) / Alle NSCLC-Patienten (n=75.993) c: Patienten ohne Angaben zu der UICC Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt (Studienpopulation [n=552] abzüglich Patienten ohne Stadieneinteilung [n=9]). d:UICC Stadieneinteilung in Stadium III/IV; Patienten ohne Angaben zu der Stadieneinteilung wurden nicht berücksichtigt. n: Anzahl der Patienten; ADT: Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren; KoQK: Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; Min: Minimum; Max: Maximum; TRM: Tumorregister München				

Quellen: (11, 25, 82)

4.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert) (die für eine weitere Therapie infrage kommen)

Anteil der Patienten, 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 93 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten eine systemische Therapie als initiale Behandlung (siehe auch Tabelle 3-17) (83). Die restlichen Patienten erhielten eine Radiotherapie oder Operation. Analysiert wurden die Daten von männlichen (63 %) und weiblichen (37 %) NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren (83). Somit ist die Studienpopulation aus Zietemann und Duell hinsichtlich Alter und Geschlecht vergleichbar mit den Studienpopulationen aus den zuvor beschriebenen Referenzen (23-25, 82).

Anteil der Patienten mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie

Für die Erstlinie empfohlene systemische Therapien für Patienten ohne Mutationen bzw. unbekanntem Mutationsstatus sind: Chemotherapien mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed oder andere platinbasierte Kombinationschemotherapien (2, 28, 29, 61, 62). Für Patienten mit bestätigter EGFR-Mutation oder ALK-Translokation wird eine Behandlung mit Proteinkinase-Inhibitoren (EGFR-TKI; ALK-TKI) empfohlen (2, 28, 29, 61, 62).

Wie eine NIS aus Deutschland (149 Zentren über Deutschland verteilt) bei einer kaukasischen Population (≥ 18 Jahren) zeigte, kann bei ungefähr 10,3 % der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV ein mutierter EGFR-Status nachgewiesen werden (27). Ein mutierter ALK-Status wird durchschnittlich in 4,7 %⁵ der Patienten (Stadium III/IV) ermittelt (35, 36). Ein Großteil der NSCLC-Patienten im fortgeschrittenem Stadium weist somit keine Mutation auf (ca. 85,0 %) und wird gemäß aktueller Therapieempfehlungen bereits direkt in der Erstlinie mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt (2, 28, 29, 61, 62). In der deutschen Studie von Zietemann und Duell erhielten z. B. 84 % der Patienten eine platinbasierte Kombinationschemotherapie (83).

Anteil der Patienten, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt

Nach Eintreten eines Progresses nach einer systemischen Therapie in der Erstlinie sehen aktuelle Leitlinien weitere Therapien vor. Gleiches gilt nach Eintreten eines Progresses im Anschluss an eine Zweitlinientherapie (2, 28, 29, 61, 62). In der deutschen Studie von Zietemann und Duell erhält ungefähr die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die eine Erst-, Zweit- oder Drittlinientherapie durchlaufen haben, eine weitere Therapie. Eine Zweitlinientherapie z. B. bekamen gemäß der Studie von Zietemann und Duell 52 % der Patienten (siehe auch Tabelle 3-17) (83).

Der Anteil an Patienten, die bereits eine Chemotherapie (platinbasiert) erhalten haben und sich für eine weitere Therapie eignen, wird anhand der folgenden Angaben der deutschen Studie von Zietemann und Duell bestimmt: Ca. 93 % der Patienten in der Erstlinie werden mit einer systemischen Therapie behandelt. Von diesen erhalten wiederum ca. 84 % eine platinbasierte Kombinationschemotherapie und ca. 52 % eignen sich für eine Zweitlinientherapie (siehe auch Tabelle 3-17). Alle drei Zahlenangaben werden in Tabelle 3-21 für die Ableitung der Zielpopulation herangezogen.

⁵ Der Anteil von 4,7 % bildet sich aus dem Mittelwert der beiden Anteile an ALK-positiven Patienten der beiden europäischen Studien Martelli et al. (36) (2,5 %) und Barlesi et al. (35) (6,9 %; Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv mit ALK-Mutation [238] / Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv bei denen der ALK-Status bestimmt wurde [3.466])

Tabelle 3-17: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert)

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil (%)
Anteil der Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten				
Zietemann und Duell 2010	Beobachtungsstudie 2003-2008 (Deutschland)	416 ^a	NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV	93
Anteil der Patienten, mit einer platinbasierten Kombinationschemotherapie				
Zietemann und Duell 2010	Beobachtungsstudie 2003-2008 (Deutschland)	405	NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV	84,0
Anteil der Patienten, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt				
Zietemann und Duell 2010	Beobachtungsstudie 2003-2008 (Deutschland)	405	NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV	52,0
a: Für diese Patienten lagen Informationen bezüglich der primären Behandlung vor.				
n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Quelle: (83)

5.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren

Das NSCLC besitzt die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen (6). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (6-8). PD-L1 Expression auf Tumorzellen führt bei vielen Tumorentitäten zu einer schlechteren Prognose (38, 47). Anhand der multizentrischen Phase-I-Studie KEYNOTE 001 und der multizentrischen, randomisierten, offenen, aktivkontrollierten Phase-II/III-Studie KEYNOTE 010 von MSD konnte gezeigt werden, dass die PD-L1 Expression einen prädiktiven Wert im Sinne eines Biomarkers für die Wirksamkeit von Pembrolizumab hat (51, 53). Der Anteil der Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren an NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV wird mittels dieser beiden Studien bestimmt (siehe Tabelle 3-18). In der KEYNOTE 001 Studie waren 70,0 % der Tumore PD-L1 positiv. In der KEYNOTE 010 Studie waren von den Patienten mit auswertbarer PD-L1 Testung 66,4 % PD-L1 positiv. In beide Studien wurden Patienten mit NSCLC Stadium IIIB/IV eingeschlossen, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortgeschritten ist. In der KEYNOTE 001 Studie waren insgesamt 52,7 % der Patienten Männer und 47,3 % der Patienten Frauen (56). Bei der KEYNOTE 010 Studie waren es 61,4 % Männer und 38,6 % Frauen (84). Das durchschnittliche Alter (Median) betrug 64 Jahre in der KEYNOTE 001 Studie (56) und 63 Jahre in der KEYNOTE 010 Studie (84).

Aus den beiden KEYNOTE Studien wurde der Mittelwert von 68,2 % (Min-Max: 66,4 %-70,0 %) berechnet, der in Tabelle 3-21 weiterverwendet wird.

Tabelle 3-18: Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV und PD-L1 exprimierenden Tumoren

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	Anteil PD-L1 exprimierender Tumore (%)
KEYNOTE 001	Studie (Phase I; europäische Zentren enthalten)	550	NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV	70,0
KEYNOTE 010	Studie (RCT; Phase III; europäische Zentren enthalten)	2.222 ^a	NSCLC-Patienten Stadium IIIB/IV	66,4
Mittelwert (Min-Max)				68,2 (66,4-70,0)
a: Anteil der Patienten mit auswertbarer PD-L1 Testung				
n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Min: Minimum; Max: Maximum				

Quelle: (51, 52)

6.) Anzahl der Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt bzw. nicht angezeigt ist

Gemäß G-BA handelt es sich bei Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Erlotinib, Gefitinib und Crizotinib nicht angezeigt ist, „insbesondere um Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt – dies können beispielsweise insbesondere Patienten mit ECOG-Leistungsstatus 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein – und für die zudem eine Therapie mit Gefitinib, Erlotinib oder Crizotinib nicht angezeigt ist“ (65).

Der größte Teil der Patienten, für den eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, erhält nach den Empfehlungen der Leitlinien Docetaxel (2, 28, 29, 61, 62). Daher wird analog dem Vorgehen bei Nivolumab (85) davon ausgegangen, dass Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 0-1 sowie 50% der Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von 2 für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sind. Aufgrund mangelnder Evidenz für die Zweit- und Folgelinie wurden Publikationen der Erstlinie berücksichtigt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die angenommenen Zahlen eine Überschätzung der Gruppe der Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, darstellen bzw. eine Unterschätzung der Gruppe der Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Für Deutschland konnte lediglich eine Studie mittels einer orientierenden Recherche identifiziert werden. Es handelt sich hierbei um eine NIS, bei der Patienten innerhalb der alltäglichen, klinischen Praxis beurteilt wurden (27). Betrachtet werden Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (IIIB/IV) ≥ 18 Jahren aus insgesamt 149 Zentren quer über Deutschland verteilt. Der Anteil an Männern beträgt 62,1 %, der der Frauen 37,9 %. In der

Studie werden zudem die Anteile des ECOG-Leistungsstatus 0-1, 2 sowie 3-4 unabhängig von der Histologie beschrieben (27). Gemäß der Daten aus dieser Studie wären 89,1 % der deutschen Patienten für eine Therapie mit Docetaxel geeignet und 10,9 % der Patienten ungeeignet (siehe Tabelle 3-19). Diese Werte werden in Tabelle 3-21 für die Ableitung der Zielpopulation weiterverwendet.

Zusätzlich sind drei europäische Studien dargestellt, die jedoch nicht für die Ableitung herangezogen werden, da entweder Patienten enthalten sind, die sich noch nicht im fortgeschrittenem Stadium befinden (35) oder eine andere Histologie als NSCLC aufweisen (35, 86) oder keine Angaben zu dem Anteil der ECOG-2 Patienten alleine gemacht wurden (26).

Tabelle 3-19: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt bzw. nicht angezeigt ist

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG 0-1 (%)	ECOG 2 (%)	ECOG 3-4 (%)	Für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt bzw. nicht angezeigt ist ^a
Schuetz et al. 2015	NIS 2009-2011 (Deutschland)	3729 ^b	NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV; typische Kandidaten für eine Erstlinientherapie	83,3	11,6	5,1	Angezeigt: 89,1 % Nicht angezeigt: 10,9 %
Zusätzlich dargestellte Daten							
Barlesi et al. 2015	Nationales Programm 2012-2013 (Routine-screening im Zeitraum von 1 Jahr in Frankreich)	7.817	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ^c	71,7 ^d	18,2 ^d	10,1 ^d	Angezeigt: 80,8 % Nicht angezeigt: 19,2 %
Schnabel et al. 2012	Prospektive Beobachtungsstudie „FRAME“ 2009-2010 (Europa)	1.567	NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV, die eine platinbasierte Erstlinientherapie begonnen haben (eine vorherige adjuvante oder neoadjuvante	82,2	16,8 ^e		-

Referenz	Art der Datenerhebung	Patienten (n)	Population	ECOG 0-1 (%)	ECOG 2 (%)	ECOG 3-4 (%)	Für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt bzw. nicht angezeigt ist ^a
			Therapie war erlaubt)				
Simmons et al. 2015	Prospektive Beobachtungsstudie 2006-2010; 2010-2013 (Griechenland)	390	NSCLC-Patienten im Stadium IV (73,8%) sowie SCLC-Patienten mit extensivem Stadium (26,2%)	69,5	19,2	11,3 ^d	Angezeigt: 79,1 % Nicht angezeigt: 20,9 %
a: Angezeigt = n (ECOG 0-1) + 50 % n (ECOG 2); Nicht angezeigt = 50 % n (ECOG 2) + n (ECOG 3-4) b: Patienten ohne Bestimmung des ECOG-Leistungsstatus bzw. fehlenden Daten wurden nicht berücksichtigt. c: Es können auch Patienten enthalten sein mit weniger fortgeschrittenem NSCLC oder anderer Histologie. d: Eigene Berechnung anhand der Patientenzahlen. e: Ebenfalls Patienten mit ECOG 3 enthalten. n: Anzahl der Patienten; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NIS: Nichtinterventionelle Studie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom							

Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf (26, 27, 35, 86)

7.) Anzahl der Patienten in der GKV

Es wird von einem Anteil von 86,5 % GKV-Versicherten ausgegangen. Für die Berechnung wurden zum einen die aktuellsten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit herangezogen (87) – diese belaufen sich auf 70.728.000 GKV-Versicherte im Jahr 2015 (Stand März 2016) – und zum anderen die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2015 basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (88) (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Anzahl der Patienten in der GKV

	2015
Gesamtbevölkerung in Deutschland	81.770.900
GKV-Versicherte	70.728.000
Anteil GKV-Versicherte	86,5 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Quelle: (87, 88)

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-21 werden, ausgehend von der Spanne für die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom und der unter 2.) bis 7.) 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 8.795-14.679 GKV-Patienten geschätzt. Hiervon ist für ca. 7.836-13.079 der Patienten Docetaxel angezeigt und für ca. 959-1.600 der Patienten nicht angezeigt.

Tabelle 3-21: Ableitung der Zielpopulation

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1.) Patienten mit Lungenkarzinom		81.162	135.464	siehe Tabelle 3-14 (9, 78, 79)
2.) Anteil von 1.) Patienten mit NSCLC	81,3	66.066	110.268	siehe Tabelle 3-15 (23-25)
3.) Anteil von 2.) Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV	55,6	36.700	61.254	siehe Tabelle 3-16 (25, 82)
4.) Anteil von 3.) Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert)				siehe Tabelle 3-17 (83)
Anteil der Patienten, die eine systemische Erstlinientherapie erhalten	93	34.131	56.966	
Anteil der Patienten, mit einer platinbasierter Kombinationschemotherapie	84,0	28.670	47.852	
Anteil der Patienten, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	52,0	14.908	24.883	
5.) Anteil von 4.) Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren (Zielpopulation)	68,2	10.167	16.970	siehe Tabelle 3-18 (51, 52)

Population	Anteil (%)	Anzahl der entsprechenden Patienten (n)		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
<u>Splitt Zielpopulation:</u> 6.) Anteil von 5.) Patienten mit NSCLC im Stadium IIIB/IV nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie und PD-L1 exprimierenden Tumoren, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist (Zielpopulation) eine Therapie mit Docetaxel <u>nicht</u> angezeigt ist (Zielpopulation)	89,1 10,9	9.059 1.108	15.120 1.850	siehe Tabelle 3-19 (27)
7.) Anteil 6.) GKV-Patienten in der Zielpopulation Therapie mit Docetaxel angezeigt Therapie mit Docetaxel <u>nicht</u> angezeigt	86,5	8.795 7.836 959	14.679 13.079 1.600	siehe Tabelle 3-20 (87, 88)
n: Anzahl der Patienten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Erheblicher Zusatznutzen	7.836-13.079
NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, 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 (2) „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 (9) 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 (9, 78). Zusätzlich wurden Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD herangezogen (79).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden Daten aus epidemiologischen Erhebungen für Deutschland (9, 78, 79), epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen KKR (11, 23-25) 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 IIIB/IV wurden die beiden Studien KEYNOTE 001 und KEYNOTE 010 des pharmazeutischen Unternehmens herangezogen. Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV (87) vom Juni 2015 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31. Dezember 2014 (basierend auf dem Zensus 2011) (88).

Ferner wurden alle bisherigen Nutzenbewertungsverfahren mit der Indikation 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. Herold G. Lungenkarzinom In: Innere Medizin: Gerd Herold; 2016.
2. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). 2016. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@view/html/index.html>. Zugriff am: 21.06.2016.
3. 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: 21.06.2016.
4. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer research. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
6. 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.
7. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(4):847-56.
8. 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.
9. 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: 04.01.2016.
10. 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: 21.06.2016.
11. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Stand: 23.12.2015. 2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. Zugriff am: 22.06.2016.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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: 21.06.2016.
17. 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):CD006157.
18. Goldstraw P, Ball D, Jett JR, et al. Non-small-cell lung cancer. Lancet. 2011;378(9804):1727-40.
19. 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.
20. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997;111(6):1710-7.
21. 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-IIIa 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.
22. 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.
23. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Stand: 23.12.2015. 2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am: 22.06.2016.
24. TUMORREGISTER MÜNCHEN (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC. Inzidenz und Mortalität. Stand: 23.12.2015. 2016. URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Zugriff am: 22.06.2016.
25. 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: 21.06.2016.
26. 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.

27. 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.
28. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. 2016.
29. Reck M, Popat S, Reinmuth N, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25 Suppl 3:iii27-39.
30. 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.
31. 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.
32. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2014;77(2):49-54.
33. Heukamp LC, Wolf J, Büttner R. Pathophysiologie und Molekulardiagnostik beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom. *Onkologie*. 2011;17:670-8.
34. 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.
35. 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.
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: Juli 2016.
41. 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.
42. 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.
43. Driessens G, Kline J, Gajewski TF. Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. *Immunological reviews*. 2009;229(1):126-44.

44. Schütt C, Bröker B. Kapitel 5–7 In: *Grundwissen Immunologie*. 3. ed: Spektrum Akademischer Verlag; 2011.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. MSD SHARP & DOHME. Discover the PD-1 pathway and its role in cancer. 2014. URL: http://www.msdhealthnews.gr/newsletter/saved/oncology-july-15/wave-1/Discover_the_PD-1_pathway.pdf. Zugriff am: 01.07.2016.
50. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews Cancer*. 2012;12(4):252-64.
51. 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*. 2015.
52. MSD SHARP & DOHME. Interimsanalyse KEYNOTE 001 (P001V04): Phase I Study of Single Agent MK-3475 in Patients with Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma. 2015.
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.
56. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Supplement to: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;372(21):2018-28.
57. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature*. 2014;515(7528):563-7.
58. 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.
59. 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).

60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Scagliotti GV, Bironzo P, Vansteenkiste JF. Addressing the unmet need in lung cancer: The potential of immuno-oncology. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(6):465-75.
65. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016.
66. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA® (Pemetrexed) 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: 14.06.2016.
67. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(9):1589-97.
68. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(10):2095-103.
69. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für IRESSA® (Gefitinib) 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
70. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für GIOTRIF® (Afatinib) 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 50 mg Filmtabletten. Stand: März 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
71. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TARCEVA® (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
72. NOVARTIS EUROPHARM LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ZYKADIA® (Ceritinib) 150 mg Hartkapseln. Stand: März 2016.

- URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
73. PFIZER LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für XALKORI® (Crizotinib) 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
74. Reck M. Persönliche Rücksprache mit Prof. M. Reck am 02.03.2016 (DGP Kongress, Leipzig). 2016.
75. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für VARGATEF® (Nintedanib) 100 mg/ 150 mg Weichkapseln. Stand: Januar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
76. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für CYRAMZA® (Ramucirumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
77. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
78. ROBERT KOCH INSTITUT (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013. URL: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3Fblob%3DpublicationFile>. Zugriff am: 12.02.2016.
79. ROBERT KOCH INSTITUT (RKI) & ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN (ZfKD). Datenbankabfrage Lunge (C33-C34) - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. 2015 [aktualisiert 17.05.2015/22.02.2016]; Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
80. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. URL: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?blob=publicationFile>. Zugriff am: 21.06.2016.
81. 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.
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. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer. 2010;68(2):273-7.

84. MSD SHARP & DOHME. Studienbericht KEYNOTE 010 (P010V01): A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2015.
85. BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA. Modul 3B: Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom mit plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen. 2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-924/2015-08-12_Modul3B_Nivolumab.pdf. Zugriff am: 21.06.2016.
86. Simmons CP, Koinis F, Fallon MT, et al. Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. Lung cancer. 2015;88(3):304-9.
87. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2016. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2016.pdf. Zugriff am: 22.06.2016.
88. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.09.2015. 2016. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Zugriff am: 22.06.2016.

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2).	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 Minuten gegeben (3).	17 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 1x 150 mg täglich, per os (4).	Kontinuierlich	365 Tage

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)
Gefitinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 1x 250 mg täglich, per os (5).	Kontinuierlich	365 Tage
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 2x 250 mg täglich, per os (6).	Kontinuierlich	365 Tage
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist</i>				
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, täglich, patientenindividuell unterschiedlich.	Kontinuierlich	365 Tage
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. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; per os: Orale Gabe				

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab 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 (1). Pembrolizumab wird in

einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal in einem 21-tägigen 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 Docetaxel

Docetaxel ist laut Fachinformation zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt (2). In einem 21-tägigen Zyklus wird Docetaxel einmal in einer Dosierung von 75 mg/m² Körperoberfläche (KOF) als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Docetaxel nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Pemetrexed

Laut Fachinformation ist Pemetrexed in Monotherapie angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie (3). Die Fachinformation gibt für Pemetrexed die empfohlene Dosis von 500 mg/m² KOF an, die als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von zehn Minuten am ersten Tag jedes 21-tägigen Behandlungsmodus verabreicht wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pemetrexed nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Erlotinib

Erlotinib ist laut Fachinformation angezeigt zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat (4). Gemäß Fachinformation ist die empfohlene Dosis von Erlotinib einmal täglich eine 150 mg Filmtablette, die mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit und über einen kontinuierlichen Zeitraum hinweg eingenommen wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Erlotinib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Gefitinib

Gemäß Fachinformation ist Gefitinib angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden Mutationen der EGFR-Tyrosinkinase (5). Die empfohlene Dosierung von Gefitinib beträgt die tägliche Einnahme von einer 250 mg Filmtablette, die in kontinuierlicher Weise genommen wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Gefitinib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus von Crizotinib

Crizotinib wird laut Fachinformation angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC (6). Die Fachinformation von Crizotinib empfiehlt eine zweimal tägliche Dosierung von jeweils einer 250 mg Hartkapsel (500 mg täglich), die über einen kontinuierlichen Zeitraum eingenommen wird. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Crizotinib nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Angaben zu Best-Supportive-Care

Die Behandlung der Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist, erfolgt patientenindividuell mit einer BSC-Therapie in kontinuierlicher Weise (siehe auch Abschnitt 3.3.5). Der G-BA definiert BSC als eine Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (7). Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen.

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 2 mg/kg KG wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>			
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (2).	17 ^a
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Pemetrexed 500 mg/m ² KOF wird 1x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10 Minuten gegeben (3).	17 ^a
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 1x 150 mg täglich, per os (4).	365 ^a
Gefitinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 1x 250 mg täglich, per os (5).	365 ^a
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, 2x 250 mg täglich, per os (6).	365 ^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist</i>			
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Kontinuierlich, täglich, patientenindividuell unterschiedlich.	365 ^a
<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> a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; per os: Orale Gabe			

Die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr wurde wie folgt berechnet:

Pembrolizumab

Bei der zugrunde gelegten Therapie mit Pembrolizumab erfolgt am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus je eine intravenöse Infusion (1). 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.

Docetaxel

Docetaxel wird am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (2). Laut Fachinformation ist die Therapie 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.

Pemetrexed

Pemetrexed wird am ersten Tag eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht (3). Laut Fachinformation ist die Therapie 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.

Erlotinib

Die Behandlung mit Erlotinib erfolgt kontinuierlich einmal täglich (4). Da für diese Therapie keine maximale Therapiedauer angegeben wurde, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, was 365 Behandlungstagen im Jahr entspricht.

Gefitinib

Die Behandlung mit Gefitinib erfolgt kontinuierlich einmal täglich (5). Da für diese Therapie keine maximale Therapiedauer angegeben wurde, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, was 365 Behandlungstagen im Jahr entspricht.

Crizotinib

Die Behandlung mit Crizotinib erfolgt kontinuierlich zweimal täglich (6). Da für diese Therapie keine maximale Therapiedauer angegeben wurde, wird eine Behandlungsdauer von einem Jahr angenommen, was 365 Behandlungstagen im Jahr entspricht.

Best-Supportive-Care

Die Behandlung mit einer BSC-Therapie erfolgt kontinuierlich. Als Behandlungsdauer wird rechnerisch ein Jahr angenommen, also 365 Behandlungstage im Jahr.

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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	17 ^a	Mit Verwurf	
			weiblich: 2 mg/kg x 68,4 kg = 136,8 mg → 3 Durchstechflaschen à 50 mg männlich: 2 mg/kg x 84,3 kg = 168,6 mg → 4 Durchstechflaschen à 50 mg	weiblich: 17 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 50 mg männlich: 17 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 68 Durchstechflaschen à 50 mg
			Ohne Verwurf	
			weiblich: 136,8 mg männlich: 168,6 mg	weiblich: 17 Zyklen x 136,8 mg, Gesamtverbrauch = 2.325,6 mg / 50 mg = 46,5 Durchstechflaschen à 50 mg männlich: 17 Zyklen x 168,6 mg, Gesamtverbrauch = 2.866,2 mg/50 mg = 57,3 Durchstechflaschen à 50 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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>				
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	17 ^a	weiblich: $75 \text{ mg/m}^2 \times 1,75 \text{ m}^2 = 131,3 \text{ mg} \rightarrow$ 1 Durchstechflasche à 80 mg, 3 Durchstechflaschen à 20 mg männlich: $75 \text{ mg/m}^2 \times 2,02 \text{ m}^2 = 151,5 \text{ mg} \rightarrow$ 1 Durchstechflasche à 160 mg	weiblich: 17 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 80 mg + 17 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 20 mg, Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 80 mg + 51 Durchstechflaschen à 20 mg männlich: 17 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 160 mg, Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 160 mg
Pemetrexed	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	17 ^a	weiblich: $500 \text{ mg/m}^2 \times 1,75 \text{ m}^2 = 875 \text{ mg} \rightarrow$ 1 Durchstechflasche à 500 mg, 4 Durchstechflaschen à 100 mg männlich: $500 \text{ mg/m}^2 \times 2,02 \text{ m}^2 = 1.010 \text{ mg} \rightarrow$ 2 Durchstechflaschen à 500 mg, 1 Durchstechflasche à 100 mg	weiblich: 17 Zyklen x (1 Durchstechflasche à 500 mg + 4 Durchstechflaschen à 100 mg), Gesamtverbrauch = 17 Durchstechflaschen à 500 mg + 68 Durchstechflaschen à 100 mg männlich: 17 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 500 mg + 1 Durchstechflasche à 100 mg), Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 500 mg + 17 Durchstechflaschen à 100 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)
Erlotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	365 ^a	1 Filmtablette à 150 mg	365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 150 mg täglich Gesamtverbrauch = 13 Packungen (je 30 Stück)
Gefitinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	365 ^a	1 Filmtablette à 250 mg	365 Behandlungstage x 1 Filmtablette à 250 mg täglich Gesamtverbrauch = 13 Packungen (je 30 Stück)
Crizotinib	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	365 ^a	1 Hartkapseln à 250 mg	365 Behandlungstage x (2 Gaben/täglich x 1 Hartkapsel à 250 mg) Gesamtverbrauch = 13 Packungen (je 60 Stück)

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)
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist</i>				
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	365 ^a	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. DDD: Definierte Tagesdosis; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm				

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).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

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 (1-6) 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 (8) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (9). 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 (10). Da die durchschnittliche Körpergröße und das durchschnittliche Körpergewicht in Abhängigkeit des Geschlechts stark variieren, wird der Verbrauch geschlechtsspezifisch dargestellt.

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 (8).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (9):

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

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

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

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

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

Daraus ergaben sich die durchschnittlichen Körperoberflächen von 1,75 m² für Frauen und 2,02 m² für Männer, mit denen der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab wird eine Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht zu Beginn jedes 21-tägigen Zyklus empfohlen (1). Unter der Annahme, dass eine durchschnittliche, erwachsene Frau in Deutschland ein Gewicht von 68,4 kg aufweist (8), entspricht dies einer einmaligen Gabe von 136,8 mg pro Zyklus. Mit einer Packungsgröße von 50 mg Pembrolizumab je Durchstechflasche werden drei Durchstechflaschen benötigt. Bei maximal 17 Zyklen pro Jahr und unter Berücksichtigung des Verwurfs führt dies zu einem jährlichen Gesamtverbrauch von 51 Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab pro erwachsene Patientin.

Bei einem erwachsenen Mann mit durchschnittlich 84,3 kg Körpergewicht (8) werden pro Zyklus entsprechend 168,6 mg Pembrolizumab benötigt, was in einem Verbrauch von vier Durchstechflaschen pro Patient pro Zyklus resultiert. Der Jahresdurchschnittsverbrauch entspricht bei 17 Zyklen bei Berücksichtigung des Verwurfs 68 Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab pro erwachsenen Patienten.

Mit dieser Kalkulationsmethode wird ein Verwurf berücksichtigt, der behandlungsbedingt entsteht. Diese Vorgehensweise stellt aus Sicht von MSD eine Überschätzung der Therapiekosten dar: Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC erfolgt in der Versorgungsrealität in spezialisierten Zentren. Durch eine parallele Behandlung mehrerer Patienten, kann die Infusionslösung Milligramm-genau für die tatsächlich applizierte Menge abgerechnet werden. Nach diesen klaren Abrechnungsregeln der Hilfstaxe fällt somit nur bei dem letzten Patienten des Tages ein Verwurf an. Diese Überschätzung der Therapiekosten

trifft nicht nur für Pembrolizumab zu, sondern auch für die nachfolgend aufgeführten Therapien.

Rechnet man diesen zusätzlichen Verwurf heraus, so ergibt sich z. B. für Pembrolizumab für eine durchschnittliche Patientin ein Jahresverbrauch von nur noch 46,5 Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab und entsprechend für einen durchschnittlichen Patienten ein Verbrauch von 57,3 Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab pro Jahr.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Docetaxel

Docetaxel wird entsprechend der Fachinformation jeweils am ersten Tag eines 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 75 mg/m^2 KOF verabreicht (2). Bei der zugrunde gelegten KOF einer durchschnittlichen Frau von $1,75 \text{ m}^2$ (9) wird in einem Zyklus somit 131,3 mg Docetaxel verabreicht. Dies entspricht einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 80 mg und drei Durchstechflaschen à 20 mg Docetaxel pro Zyklus. Bei jährlich maximal 17 Zyklen ergibt sich hieraus ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 80 mg und 51 Durchstechflaschen à 20 mg Docetaxel für eine erwachsene Patientin unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Bei einem erwachsenen Mann in Deutschland werden bei einer KOF von durchschnittlich $2,02 \text{ m}^2$ (9) pro Zyklus 151,5 mg Docetaxel verabreicht, was ebenfalls einer Durchstechflasche à 160 mg entspricht. Bei 17 Zyklen und unter Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro erwachsenen Patienten von 17 Durchstechflaschen à 160 mg Docetaxel.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pemetrexed

Die Fachinformation von Pemetrexed empfiehlt eine Dosierung von 500 mg/m^2 KOF zu Beginn eines 21-tägigen Zyklus (3). Bei einer durchschnittlichen KOF von $1,75 \text{ m}^2$ einer erwachsenen Frau in Deutschland (9) werden pro Zyklus 875 mg Pemetrexed verabreicht, was einem Verbrauch von einer Durchstechflasche à 500 mg und vier Durchstechflaschen à 100 mg entspricht. Bei 17 Zyklen ergibt sich für eine erwachsene Patientin ein jährlicher Gesamtverbrauch von 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 68 Durchstechflaschen à 100 mg Pemetrexed unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Für einen erwachsenen Mann mit einer durchschnittlichen KOF von $2,02 \text{ m}^2$ (9) ergibt sich eine einmalige Gabe pro Zyklus von 1.010 mg Pemetrexed, was einem Verbrauch pro Zyklus von zwei Durchstechflaschen à 500 mg und einer Durchstechflasche à 100 mg entspricht. Somit ergibt sich für einen durchschnittlichen, erwachsenen Patienten bei 17 Zyklen pro Jahr ein jährlicher Gesamtverbrauch von 34 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 100 mg Pemetrexed unter Berücksichtigung des Verwurfs.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Erlotinib

Entsprechend der Fachinformation wird für Erlotinib eine Dosierung von einer Filmtablette à 150 mg täglich empfohlen (4). Da die Therapiedauer nicht eingeschränkt wurde, wird rechnerisch von einem Jahr Behandlungsdauer ausgegangen, was dem Verbrauch von 365

Filmtabletten à 150 mg Erlotinib entspricht. Der Jahresdurchschnittsverbrauch für erwachsene Männer und Frauen besteht in 13 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 150 mg Erlotinib.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Gefitinib

Gefitinib wird laut Fachinformation einmal täglich in Form einer Filmtablette à 250 mg eingenommen (5). Die maximale Behandlungsdauer wurde rechnerisch auf ein Jahr bezogen, was einem Verbrauch von 356 Filmtabletten à 250 mg entspricht. Bei einer Verpackungseinheit von 30 Stück werden pro Patient insgesamt 13 Packungen mit je 30 Filmtabletten à 250 mg Gefitinib verbraucht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Crizotinib

Die Fachinformation von Crizotinib empfiehlt eine zweimal tägliche Einnahme von je einer Hartkapsel à 250 mg (6). Als Behandlungsdauer wird eine kontinuierliche Gabe über ein Jahr angenommen, daher ergibt sich aus diesem Behandlungsmodus ein Verbrauch von 730 Hartkapseln à 250 mg pro Patient und Jahr, was einem Gesamtverbrauch von 13 Packungen mit je 60 Stück entspricht.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Best-Supportive-Care

Die Behandlung mit BSC ist patientenindividuell unterschiedlich (siehe auch 3.3.5).

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® 50mg 1 Stück: Taxe-VK = 2.095,38 €	1.978,99 € ^a (1,77 € ^b ; 116,39 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>		
Docetaxel	DOCETAXEL ACCORD® 20mg/1ml 1 Stück: Taxe-VK = 183,47 €	173,51 € ^a (1,77 € ^b ; 8,19 € ^c)
	DOCETAXEL ACCORD® 80mg/4ml 1 Stück: Taxe-VK = 703,28 €	668,66 € ^a (1,77 € ^b ; 32,85 € ^c)
	DOCETAXEL ACCORD® 160mg/8ml 1 Stück: Taxe-VK = 1396,73 €	1.329,20 € ^a (1,77 € ^b ; 65,76 € ^c)
Pemetrexed	ALIMTA® 100mg 1 Stück: Taxe-VK = 521,77 €	460,49 € ^a (1,77 € ^b ; 28,28 € ^c ; 31,23 € ^d)
	ALIMTA® 500mg 1 Stück: Taxe-VK = 2533,24 €	2.077,31 € ^a (1,77 € ^b ; 141,40 € ^c ; 312,76 € ^d)
Erlotinib	TARCEVA® 25mg 1 Stück: Taxe-VK = 687,97 €	634,69 € ^a (1,77 € ^b ; 37,48 € ^c ; 14,03 € ^d)
	TARCEVA® 100mg 1 Stück: Taxe-VK = 2354,42 €	2.172,34 € ^a (1,77 € ^b ; 131,19 € ^c ; 49,12 € ^d)
	TARCEVA® 150mg 1 Stück: Taxe-VK = 2887,67 €	2.663,74 € ^a (1,77 € ^b ; 161,64 € ^c ; 60,52 € ^d)
Gefitinib	IRESSA® 250mg 1 Stück: Taxe-VK = 3458,64 €	3.262,62 € ^a (1,77 € ^b ; 194,25 € ^c)
Crizotinib	XALKORI® 200mg 1 Stück: Taxe-VK = 4881,68 €	4.879,91 € ^a (1,77 € ^b)
	XALKORI® 250mg 1 Stück: Taxe-VK = 6087,77 €	6.086,00 € ^a (1,77 € ^b)

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
Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist		
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	
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; mg: Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; ml: Milliliter		

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 alle Therapien am 15.07.2016 (11). 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.

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist als Durchstechflasche mit je 50 mg pulverigem Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich (1). Der Apothekenverkaufspreis für Pembrolizumab beträgt 2.095,38 € je Packung.

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte belaufen sich die Arzneimittelkosten aus GKV-Perspektive auf 1.978,99 € je 50 mg Packung.

Tabelle 3-27: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels pro Patientin und Patient

Bezeichnung	KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg (1 Stück)	
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	2.095,38 €	
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	–1,77 €	
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	–116,39 €	
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)	1.978,99 €	
Maximale Arzneimittelkosten	Mit Verwurf	Ohne Verwurf
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene Patientin aus GKV-Perspektive	(1.978,99 € x 3 Gaben) x 17 Zyklen = 100.928,29 €	47 Durchstechflaschen à 50 mg x 1.978,99 € = 93.012,35 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsenen Patient aus GKV-Perspektive	(1.978,99 € x 4 Gaben) x 17 Zyklen = 134.571,05 €	58 Durchstechflaschen à 50 mg x 1.978,99 € = 114.781,19 €
mg: Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe		

Gemäß Fachinformation von KEYTRUDA® (Pembrolizumab) werden pro Patient und Behandlungszyklus 2 mg/kg Körpergewicht gegeben (1).

Die Behandlung erfolgt in einem 21-tägigen Zyklus, wodurch sich 17 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben. Unter Berücksichtigung des anfallenden Verwurfs werden für eine durchschnittliche, erwachsene Patientin 136,8 mg, also drei Durchstechflaschen à 50 mg Pembrolizumab, pro Zyklus benötigt, für einen erwachsenen Mann 168,6 mg, dementsprechend vier Durchstechflaschen. Der GKV entstehen somit maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 100.928,29 € pro Patientin und 134.571,05 € pro Patient.

Die Versorgungsrealität sieht eine Behandlung der Patienten in spezialisierten Zentren vor. Angesichts der 24-stündigen Haltbarkeit der angebrochenen Durchstechflasche kann der verbleibende Rest eines jeden Tages am Folgearbeitstag genutzt werden. Somit fällt allenfalls bei dem letzten Patienten der Woche ein Verwurf an. Alle anderen Patienten werden

Milligramm-genau abgerechnet. Unter dieser Annahme entstehen der GKV maximale Arzneimittelkosten in Höhe von 93.012,35 € pro Patientin und 114.781,19 € pro Patient jeweils mit statistischem Durchschnittskörpergewicht.

Docetaxel

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 Docetaxel pro Patientin/Patient

Bezeichnung	DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel)		
Packungsgröße	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 pro erwachsene Patientin aus GKV-Perspektive	(668,66 € x 1 Gabe) + (173.51 x 3 Gaben) x 17 Zyklen = 20.216,23 €		
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsener Patient aus GKV-Perspektive	(1.329,20 € x 1 Gabe) x 17 Zyklen = 22.596,40 €		
mg: Milligramm; ml: Milliliter; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe			

Der Taxe-VK für Docetaxel beruht auf den Wirkstärken von DOCETAXEL ACCORD®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (11).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken 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.

Docetaxel wird einmal pro 21-tägigen Zyklus zu 75 mg/m² verabreicht (2), was bei einer erwachsenen Patientin einer Durchstechflasche à 80 mg und drei Durchstechflaschen à 20 mg pro Zyklus entspricht. Bei einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 80 mg

und 51 Durchstechflaschen à 20 mg ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 20.216,23 € pro Patientin. Bei einem erwachsenen Patienten wird pro Zyklus eine Durchstechflasche à 160 mg verbraucht, was einem jährlichen Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 160 mg entspricht. Somit ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 22.596,40 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Pemetrexed

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

Tabelle 3-29: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pemetrexed pro Patientin/Patient

Bezeichnung	ALIMTA® (Pemetrexed)	
Packungsgröße	100 mg (1 Stück)	500 mg (1 Stück)
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 pro erwachsene Patientin aus GKV-Perspektive	(460,49 € x 4 Gaben + 2.077,31 € x 1 Gabe) x 17 Zyklen = 66.627,59 €	
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsener Patient aus GKV-Perspektive	(460,49 € x 1 Gabe + 2.077,31 € x 2 Gaben) x 17 Zyklen = 78.456,87 €	
mg: Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe		

Der Taxe-VK für Pemetrexed beruht auf den Wirkstärken von ALIMTA®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (11).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich für die einzelnen Wirkstärken 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 Fachinformation wird Pemetrexed einmal in einem 21-tägigen Zyklus in einer Dosierung von 500 mg/m² verabreicht (3), was bei einer erwachsenen Patientin und jährlich 17 Zyklen einem Verbrauch von 17 Durchstechflaschen à 500 mg und 68 Durchstechflaschen à 100 mg entspricht. Damit ergeben sich aus GKV-Perspektive jährliche Arzneimittelkosten

in Höhe von 66.627,59 € für eine erwachsene Patientin. Der jährliche Verbrauch bei einem erwachsenen Patienten beläuft sich auf 34 Durchstechflaschen à 500 mg und 17 Durchstechflaschen à 100 mg und dementsprechend jährlichen Arzneimittelkosten von insgesamt 78.456,87 € pro Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Erlotinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Erlotinib 25 mg beträgt 687,97 € je 30 Stück, für Erlotinib 100 mg 2.354,42 € je 30 Stück und für Erlotinib 150 mg 2.887,67 € je 30 Stück.

Tabelle 3-30: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Erlotinib pro Patientin/Patient

Bezeichnung	TARCEVA® (Erlotinib)		
Packungsgröße	25 mg (30 Stück)	100 mg (30 Stück)	150 mg (30 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	687,97 €	2.354,42 €	2.887,67 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	–1,77 €	–1,77 €	–1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	–37,48 €	–131,19 €	–161,64 €
abzgl. Preismoratorium [§ 130a Abs. 3a SGB V]	–14,03 €	–49,12 €	–60,52 €
abzgl. Generikarabatt [§ 130a Abs. 3b SGB V]	k. A.	k. A.	k. A.
Arzneimittelkosten je Darreichungsform GKV-Perspektive = (Taxe-VK – Apothekenrabatt – Herstellerrabatt)	634,69 €	2.172,34 €	2.663,74 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene/erwachsener Patientin/Patient aus GKV-Perspektive	2.663,74 € x 13 Packungen à 150 mg = 34.628,62 €		
mg: Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe			

Der Taxe-VK für Erlotinib beruht auf den Wirkstärken von TARCEVA®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (11).

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

- 634,69 € für die 25 mg (30 Stück) Packung,
- 2.172,34 € für die 100 mg (30 Stück) Packung,
- 2.663,74 € für die 150 mg (30 Stück) Packung.

Die Dosierung von Erlotinib ist laut Fachinformation die kontinuierliche Einnahme von einmal täglich 150 mg Erlotinib als Filmtablette (4). In einem Jahr werden pro Patientin/Patient 13 Packungen mit je 30 Stück Erlotinib verbraucht. Damit ergeben sich aus

GKV-Perspektive jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 34.628,62 € für eine erwachsene Patientin oder erwachsenen Patienten.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Gefitinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Gefitinib 250 mg beträgt 3.458,64 € je 30 Stück.

Tabelle 3-31: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib pro Patientin/Patient

Bezeichnung	IRESSA® (Gefitinib) 250 mg (30 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	3.458,64 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	-194,25 €
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)	3.262,62 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene/erwachsener Patientin/Patient aus GKV-Perspektive	3.262,62 € x 13 Packungen à 250 mg = 42.414,06 €
mg: Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe	

Der Taxe-VK für Gefitinib beruht auf der Wirkstärke von IRESSA®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (11).

Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, ergibt sich ein Arzneimittelpreis aus GKV-Perspektive je Packung von 3.262,62 € für die 250 mg (30 Stück) Packung.

Der Jahresverbrauch an Gefitinib beträgt täglich eine Filmtablette à 250 mg, also 13 Packungen mit je 30 Stück. Daraus ergeben sich aus GKV-Perspektive jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 42.414,06 € je Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Crizotinib

Der Apothekenabgabepreis für eine Packung Crizotinib 200 mg beträgt 4.881,68 € je 60 Stück und für Crizotinib 250 mg 6.087,77 € je 60 Stück.

Tabelle 3-32: Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib pro Patientin/Patient

Bezeichnung	XALKORI® (Crizotinib)	
Packungsgröße	200 mg (60 Stück)	250 mg (60 Stück)
Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)	4.881,68 €	6.087,77 €
abzgl. Apothekenrabatt [§130 Abs. 1 SGB V]	-1,77 €	-1,77 €
abzgl. Herstellerrabatt [§130a Abs. 1 und 1a SGB V]	k. A.	k. A.
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)	4.879,91 €	6.086,00 €
Maximale Arzneimittelkosten pro erwachsene/erwachsener Patientin/Patient aus GKV-Perspektive	6.086,00 € x 13 Packungen à 250 mg = 79.118,00 €	
mg; Milligramm; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch; k. A.: Keine Angabe		

Der Taxe-VK für Crizotinib beruht auf den Wirkstärken von XALKORI®, das als preisgünstigstes Präparat aus der Lauer-Taxe entnommen wurde (11).

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

- 4.879,91 € für die 200 mg (60 Stück) Packung,
- 6.086,00 € für die 250 mg (60 Stück) Packung.

Gemäß Fachinformation werden täglich 500 mg Crizotinib in kontinuierlicher Weise eingenommen (6). Der Jahresverbrauch an Crizotinib beträgt demnach 13 Packungen mit je 60 Stück à 250 mg. Daraus ergeben sich aus GKV-Perspektive jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 79.118,00 € je Patient.

Eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Best-Supportive-Care

Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich (siehe auch 3.3.5).

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 3-33 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 3-33: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
		PD-L1-Testung (Biomarker)	1	1

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>				
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 60 Minuten	1	17
Pemetrexed (ALIMTA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1	17
		Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason.	3	51
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1000 µg).	tgl.	365
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg).	1	6
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten	1	17
Erlotinib (TARCEVA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	EGFR-Mutationstest	1	1

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
Gefitinib (IRESSA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	EGFR-Mutationstest	1	1
Crizotinib (XALKORI®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Bestimmung des ALK-Status	1	1
Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist				
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm, µg: Mikrogramm, tgl.: täglich; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; k. A.: Keine Angabe				

Quelle: (12)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-33 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1-6). 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). Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig (12).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten (1). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (13).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1 positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab laut Fachinformation notwendig (1) und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren. Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Alternativ 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 (13).

Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)

Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung

Entsprechend der Fachinformation von Docetaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (2). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (12).

Infusion, Dauer mind. 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,38 € abrechnungsfähig (13).

Pemetrexed (ALIMTA®)*Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung*

Entsprechend der Fachinformation von Pemetrexed ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (3). Für die Herstellung dieser Zubereitung ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (12).

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. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer Tablette DEXA-CT 4 mg (20 Stück pro Packung) von 1,21 € pro Stück herangezogen (11).

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. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung wird hier der Apothekenabgabepreis einer ADDITIVA Multivitamin Brausetablette (10 Stück pro Packung) von 0,17 € pro Stück herangezogen (11).

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. Für die Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistung werden hier der Kosten einer Injektion VITAMIN B12 1000 µg Jenapharm (5 Stück pro Packung) von 0,90 € pro Stück herangezogen (11).

Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten

Die Behandlung mit Pemetrexed erfolgt als intravenöse Infusion über zehn Minuten. Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 5,95 € abrechnungsfähig (13).

Erlotinib (TARCEVA®)*EGFR-Mutationstest*

Bislang ist kein EBM für den Nachweis einer EGFR-Mutation vorgesehen. Es wird annäherungsweise der EBM 19322 zum immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors verwendet, da der HER2-Rezeptor zu der gleichen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Familie zählt wie der EGFR, der ErbB-Familie. Für den immunhistologischen Nachweis des HER2-Rezeptors sind 54,79 € abrechnungsfähig (13).

Gefitinib (IRESSA®)*EGFR-Mutationstest*

Bislang ist kein EBM für den Nachweis einer EGFR-Mutation vorgesehen. Es wird annäherungsweise der EBM 19322 zum immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors verwendet, da der HER2-Rezeptor zu der gleichen Wachstumsfaktor-Rezeptor-Familie zählt wie der EGFR, der ErbB-Familie. Für den immunhistologischen Nachweis des HER2-Rezeptors sind 54,79 € abrechnungsfähig (13).

Crizotinib (XALKORI®)*Bestimmung des ALK-Status*

Ein spezifischer EBM zur Bestimmung des ALK-Status liegt nicht vor. Entsprechend des Testverfahrens zur Bestimmung des EGFR-Mutationsstatus wird annäherungsweise der EBM 19322 zum immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors verwendet. Für den immunhistologischen Nachweis des HER2-Rezeptors sind 54,79 € abrechnungsfähig (13).

Best-Supportive-Care

Die Therapie erfolgt patientenindividuell unterschiedlich, es können keine spezifischen zusätzlichen GKV-Leistungen benannt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-33 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 3-34: 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 parenteraler Lösungen 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: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	16,38 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Pemetrexed (ALIMTA®)	
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason ^b	1,21 €
Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1000 µg) ^b	0,17 €
Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg) ^b	0,90 €
Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	5,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Erlotinib (TARCEVA®)	
EGFR-Mutationstest ^c	54,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Gefitinib (IRESSA®)	
EGFR-Mutationstest ^c	54,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Crizotinib (XALKORI®)	
Bestimmung des ALK-Status ^c	54,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie Best-Supportive-Care	
Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Für einen Nachweis von PD-L1 liegt kein EBM vor. Annäherungsweise wird der EBM 19321 zum immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis von Rezeptoren herangezogen. b: Apothekenabgabepreise adäquater Produkte, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. c: Für den Nachweis von EGFR- und ALK-Mutationen liegt kein EBM vor. Annäherungsweise wird der EBM 19322 zum immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors herangezogen. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; k. A.: Keine Angabe; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2	

Quelle: (1-6, 11-13)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 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 3-34).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern /Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und die Herstellung einer Zytostatika-haltigen 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 Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung fällt ein Zuschlag von 81,00 € je fertiger Applikation an (12).

Infusionen

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 (13).

Immunhistochemische Nachweisverfahren

Ein gültiger EBM für den Nachweis von PD-L1, EGFR- oder ALK-Mutationen liegt nicht vor. Für den Nachweis von PD-L1 wurde annäherungsweise der EBM 19321 zum immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis von Rezeptoren verwendet und für den Nachweis von EGFR- und ALK-Mutationen der EBM 19322 zum immunhistochemischen Nachweis des HER2-Rezeptors. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis von Rezeptoren sind 37,05 € abrechnungsfähig, für den immunhistologischen Nachweis des HER2-Rezeptors 54,79 € (13).

Prämedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prämedikation mit 4 mg Dexamethason wird anhand einer Tablette DEXA-CT 4 mg (20 Stück pro Packung) mit 1,21 € pro Stück berechnet. Die Kosten von Multivitaminen mit Folsäure (350-1000 µg) wird anhand einer ADDITIVA Multivitamin Brausetablette (10 Stück pro Packung) von 0,70 € pro Stück abgeleitet und die intramuskulären Injektion B12 (1000 µg) entspricht den Kosten einer Injektion VITAMIN B12 1000 µg Jenapharm (5 Stück pro Packung) von 0,90 € pro Stück (11).

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-33 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-34 (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 3-35: 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 lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	9.458.052,00 € – 15.785.146,00 €
		PD-L1-Testung (Biomarker)	37,05 €	290.323,80 € – 484.539,90 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	792.611,40 € – 1.322.839,70 €
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	1.157.513,00 € – 1.931.200,00 €
		PD-L1-Testung (Biomarker)	37,05 €	35.530,95 € – 59.280,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	97.002,85 € – 161.840,00 €
	Therapie mit Docetaxel angezeigt			
	Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt			

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist</i>				
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	10.790.172,00 € – 18.009.783,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	278,46 €	2.182.012,56 € – 3.641.978,34 €
Pemetrexed (ALIMTA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	1.377,00 €	8.233.083,00 € – 13.741.083,00 €
		Zweimal tägliche orale Gabe von 4 mg Dexamethason	61,71 €	368.949,14 € – 615.779,14 €
		Täglich orale Gabe von Folsäure oder Multivitaminen mit Folsäure (350-1000 µg)	62,05 €	370.967,06 € – 619.147,06 €
		Intramuskuläre Injektion Vitamin B12 (1000 µg)	5,39 €	32.214,85 € – 53.766,85 €
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	101,15 €	604.775,85 € – 1.009.375,85 €
Erlotinib (TARCEVA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	EGFR-Mutationstest	54,79 €	44.215,53 € – 73.802,13 €

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
Gefitinib (IRESSA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	EGFR-Mutationstest	54,79 €	44.215,53 € – 73.802,13 €
Crizotinib (XALKORI®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Bestimmung des ALK-Status	54,79 €	20.162,72 € – 33.695,85 €
Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist				
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; k. A.: Keine Angabe				

Quelle: Eigene Berechnungen entsprechend der Angaben in 3.2.4 sowie (1-6, 11-13)

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-33 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-34 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannbreite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 8.795-14.679 Patienten, welche die Zielpopulation für Pembrolizumab darstellt (siehe auch 3.2.4). Die Patientenbandbreite für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, beläuft sich dabei auf 7.836-13.079 und auf 959–1.600, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist.

Die Therapien Pembrolizumab, Erlotinib, Gefitinib sowie Crizotinib unterliegen einer Einschränkung, die sich entsprechend der Zulassung für nur bestimmte Patientengruppen ergibt. Für diese Arzneimittel wurden die Populationsgrößen zusätzlich berechnet. Die zVT Pemetrexed ist laut Fachinformation bei überwiegend nicht-plattenepithelialer Histologie angezeigt (3). Die Berechnung der Patientenbandbreite erfolgt daher anhand des Anteils an Nicht-Plattenepithelkarzinomen an der Gesamtanzahl von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV, was in Deutschland einem Anteil von 76,3 % entspricht (Min-Max: 72,2 %-80,3 %) (14, 15). Bezogen auf die Populationsgröße von Pembrolizumab, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist, ergibt sich somit eine Patientenbandbreite von 5.979-9.979 Patienten. Die beiden Therapien Erlotinib und Gefitinib sind auf eine Behandlung des NSCLC mit nachgewiesenen EGFR-Mutationen beschränkt. Der Anteil der Patienten mit mutiertem EGFR-Status an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt in einer deutschen Studie 10,3 % (15). Somit ergibt sich eine Populationsgröße für Erlotinib bzw. Gefitinib von 807-1.347 Patienten. Crizotinib ist laut Fachinformation nur angezeigt bei ALK-positivem NSCLC (6). Der Anteil der Patienten mit mutiertem ALK-Status an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium III/IV beträgt ca. 4,7 %, berechnet aus dem Mittelwert der beiden europäischen Studien Martelli et al. (16) (2,5 %) und Barlesi et al. (17) (6,9 %; Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv mit ALK-Mutation [n=238] / Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv bei denen der ALK-Status bestimmt wurde [n=3.466]). Somit ergibt sich eine Patientenbandbreite von 368-615 Patienten.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-36: 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	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel angezeigt</i>	Mit Verwurf	
		weiblich: 102.273,49 €	weiblich: 294.119.332,99 € – 490.874.506,99 € ^b
		männlich: 135.916,25 €	männlich: 674.170.176,06 € – 1.125.165.589,91€ ^b
		Ohne Verwurf	
		weiblich: 94.357,55 €	weiblich: 271.354.565,09 € – 452.880.934,44 € ^b
		männlich: 116.126,39 €	männlich: 576.008.745,01 € – 961.337.719,15 € ^b
	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt</i>	Mit Verwurf	
		weiblich: 102.273,49 €	weiblich: 35.995.462,01 € – 60.054.993,97 € ^c
		männlich: 135.916,25 €	männlich: 82.507.554,73 € – 137.655.982,86 € ^c
		Ohne Verwurf	
		weiblich: 94.357,55 €	weiblich: 33.209.421,63 € – 55.406.751,42 € ^c
		männlich: 116.126,39 €	männlich: 70.494.178,98 € – 117.612.811,64 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel angezeigt ist			
Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	weiblich: 21.871,69 € männlich: 24.251,86 €	weiblich: 62.898.868,56 € – 104.983.958,90 € ^b männlich: 120.293.784,95 € – 200.781.318,70 € ^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
Pemetrexed (ALIMTA [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>nur zVT für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom</i>	weiblich: 68.234,88 € männlich: 80.064,16 €	weiblich: 149.727.320,64 € – 249.896.125,21 € ^d männlich: 303.019.388,69 € – 505.741.843,08 € ^d
Erlotinib (TARCEVA [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>nur zVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation</i>	34.683,41 €	27.989.511,87 € – 46.718.553,27 € ^e
Gefitinib (IRESSA [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>nur zVT für Patienten mit nachgewiesener EGFR-Mutation</i>	42.468,85 €	34.272.361,95 € – 57.205.540,95 € ^e
Crizotinib (XALKORI [®])	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie <i>nur zVT für Patienten mit nachgewiesener ALK-Mutation</i>	79.172,79 €	29.135.586,72 € – 48.691.265,85 € ^f

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<i>Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt ist</i>			
Best-Supportive-Care	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
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. b: Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 7.836 bis 13.079 Patienten. Die geschlechterspezifische Aufteilung erfolgt in einem Verhältnis von 36,7 % für Frauen und 63,3 % für Männer. Die prozentuale Anteile ergeben sich aus den Angaben des RKI anhand folgender Berechnung: geschätzte Anzahl der weiblichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=20.300) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) bzw. geschätzte Anzahl der männlichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=35.000) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) (18). Somit beträgt die Bandbreite für die weiblichen Patienten 2.876 bis 4.800 Patienten und für die männlichen Patienten 4.960 bis 8.279 Patienten. c: Die Bandbreite der Zielgruppe bezieht sich auf 959 bis 1.600 Patienten. Die geschlechterspezifische Aufteilung erfolgt in einem Verhältnis von 36,7 % für Frauen und 63,3 % für Männer. Die prozentuale Anteile ergeben sich aus den Angaben des RKI anhand folgender Berechnung: geschätzte Anzahl der weiblichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=20.300) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) bzw. geschätzte Anzahl der männlichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=35.000) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) (18). Somit beträgt die Bandbreite für die weiblichen Patienten 352 bis 587 Patienten und für die männlichen Patienten 607 bis 1.013 Patienten. d: Für die Ableitung der Populationsgröße von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach erfolgter Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren sowie Nicht-Plattenepithelialer Histologie werden die Daten zur Herleitung der Zielpopulation von Pembrolizumab zugrunde gelegt (siehe 3.2.4). Der Anteil an Nicht-Plattenepithelkarzinomen an der Gesamtanzahl von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt ca. 76,3 % (Min-Max: 72,2 %-80,3 %) (14, 15). Somit ergibt sich eine GKV-Population von 5.979-9.979 Patienten. Die geschlechterspezifische Aufteilung erfolgt in einem Verhältnis von 36,7 % für Frauen und 63,3 % für Männer. Die prozentuale Anteile ergeben sich aus den Angaben des RKI anhand folgender Berechnung: geschätzte Anzahl der weiblichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=20.300) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) bzw. geschätzte Anzahl der männlichen Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=35.000) / geschätzte Gesamtanzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2016 (n=55.300) (18). Somit beträgt die Bandbreite für die weiblichen Patienten 2.194 bis 3.662 Patienten und für die männlichen Patienten 3.785 bis 6.317 Patienten. e: Für die Ableitung der Populationsgröße von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach erfolgter Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen werden die Daten zur Herleitung der Zielpopulation von Pembrolizumab zugrunde gelegt (siehe 3.2.4). Der Anteil der Patienten mit mutiertem EGFR-Status an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV beträgt in einer deutschen Studie 10,3 % (15). Somit ergibt sich eine GKV-Population von 807-1.347 Patienten. f: Für die Ableitung der Populationsgröße von NSCLC-Patienten im Stadium IIIB/IV nach erfolgter Chemotherapie (platinbasiert) und PD-L1 exprimierenden Tumoren mit ALK-Translokationen werden die Daten zur Herleitung der Zielpopulation von Pembrolizumab zugrunde gelegt (siehe 3.2.4). Der Anteil der Patienten mit mutiertem ALK-Status an der Gesamtanzahl der NSCLC-Patienten im Stadium III/IV beträgt ca. 4,7 %, berechnet aus dem Mittelwert der beiden europäischen Studien Martelli et al. (16) (2,5 %) und			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Barlesi et al. (17) (6,9 %; Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv mit ALK-Mutation [n=238] / Anzahl Patienten im Stadium III/IV oder Rezidiv bei denen der ALK-Status bestimmt wurde [n=3.466]). Somit ergibt sich eine GKV-Population von 368-615 Patienten.			
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) summieren sich für die Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie – Therapie mit Docetaxel angezeigt“ unter Berücksichtigung des Verwurfs pro erwachsene Patientin auf insgesamt ca. 102.273,49 € bzw. pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 135.916,25 €.

Für die Therapie mit Pembrolizumab ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 294.119.332,99 € (102.273,49 € x 2.876 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 490.874.506,99 € (102.273,49 € x 4.800 maximale Patientenanzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 674.170.176,06 € (135.916,25 € x 4.960 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 1.125.165.589,91 € (135.916,25 € x 8.278 maximale Patientenanzahl).

Diese Berücksichtigung des Verwurfs stellt aus Sicht von MSD eine Überschätzung der Therapiekosten dar: In der Versorgungsrealität erfolgt eine parallele Behandlung mehrerer Patienten, wodurch die Infusionslösung Milligramm-genau für die tatsächlich applizierte Menge abgerechnet werden kann und nur bei dem letzten Patienten des Tages ein Verwurf anfällt. Die Überschätzung der Therapiekosten trifft nicht nur für Pembrolizumab zu, sondern auch für die nachfolgend aufgeführten Therapien.

Rechnet man diesen zusätzlichen Verwurf heraus, so ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 271.354.565,09 € (94.357,55 € x 2.876 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 452.880.934,44 € (94.357,55 € x 4.800 maximale Patientenanzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 576.008.745,01 € (116.126,39 € x 4.960 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 961.337.719,15 € (116.126,39 € x 8.278 maximale Patientenanzahl).

Für die Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie – Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt“ summieren sich die

Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung des Verwurfs pro erwachsene Patientin auf insgesamt ca. 102.273,49 € bzw. pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 135.916,25 €.

Unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 35.995.462,01 € ($102.273,49 \text{ €} \times 352$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 60.054.993,97 € ($102.273,49 \text{ €} \times 587$ maximale Patientenanzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 82.507.554,73 € ($135.916,25 \text{ €} \times 607$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 137.655.982,86 € ($135.916,25 \text{ €} \times 1.013$ maximale Patientenanzahl).

Ohne den zusätzlichen Verwurf ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 33.209.421,63 € ($94.357,55 \text{ €} \times 352$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 55.406.751,42 € ($94.357,55 \text{ €} \times 587$ maximale Patientenanzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 70.494.178,98 € ($116.126,39 \text{ €} \times 607$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 117.612.811,64 € ($116.126,39 \text{ €} \times 1.013$ maximale Patientenanzahl).

Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)

Die Jahrestherapiekosten für die Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®)-Behandlung summieren sich pro erwachsene Patientin auf insgesamt ca. 21.871,69 € bzw. pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 24.251,86 €.

Für die Therapie mit Docetaxel ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 62.898.868,56 € ($21.871,69 \text{ €} \times 2.876$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 104.983.958,90 € ($21.871,69 \text{ €} \times 4.800$ maximale Patientenanzahl). Bei Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 120.293.784,95 € ($24.251,86 \text{ €} \times 4.960$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 200.781.318,70 € ($24.251,86 \text{ €} \times 8.279$ maximale Patientenanzahl).

Pemetrexed (ALIMTA®)

Pemetrexed stellt nur die zVT für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie dar.

Die Jahrestherapiekosten für die Behandlung mit Pemetrexed (ALIMTA®) summieren sich pro erwachsene Patientin auf insgesamt ca. 68.234,88 € bzw. pro erwachsenen Patienten auf insgesamt ca. 80.064,16 €.

Für die Therapie mit Pemetrexed ergeben sich unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation GKV-Jahrestherapiekosten bei Patientinnen in Höhe von insgesamt mindestens ca. 149.727.320,64 € ($68.234,88 \text{ €} \times 2.194$ minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 249.896.125,21 € ($68.234,88 \text{ €} \times 3.662$ maximale Patientenanzahl) sowie bei Patienten in Höhe von insgesamt mindestens ca. 303.019.388,69 € ($80.064,16 \text{ €} \times 3.785$ maximale Patientenanzahl).

minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 505.741.843,08 € (80.064,16 € x 6.317 maximale Patientenanzahl).

Erlotinib (TARCEVA®)

Erlotinib stellt nur die zVT für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen dar.

Die Jahrestherapiekosten für die Erlotinib (TARCEVA®)-Behandlung summieren sich auf insgesamt ca. 34.683,41 € pro Patient.

Für die Therapie mit Erlotinib ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 27.989.511,87 € (34.683,41 € x 807 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 46.718.553,27 € (34.683,41 € x 1.347 maximale Patientenanzahl).

Gefitinib (IRESSA®)

Gefitinib stellt nur die zVT für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen dar.

Die Jahrestherapiekosten für die Gefitinib (IRESSA®)-Behandlung summieren sich auf insgesamt ca. 42.468,85 € pro Patient.

Für die Therapie mit Gefitinib ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 34.272.361,95 € (42.468,85 € x 807 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 57.205.540,95 € (42.468,85 € x 1.347 maximale Patientenanzahl).

Crizotinib (XALKORI®)

Crizotinib stellt nur die zVT für die Patienten mit ALK-Translokationen dar.

Die Jahrestherapiekosten für die Crizotinib (XALKORI®)-Behandlung summieren sich auf insgesamt ca. 79.172,79 € pro Patient.

Für die Therapie mit Crizotinib ergeben sich GKV-Jahrestherapiekosten unter Zugrundelegung der geschätzten Zielpopulation in Höhe von insgesamt mindestens ca. 29.135.586,72 € (79.172,79 € x 368 minimale Patientenanzahl) bis maximal ca. 48.691.265,85 € (79.172,79 € x 615 maximale Patientenanzahl).

Best-Supportive-Care

Der G-BA definiert BSC als eine Therapie, „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (7). Gemäß der alten S3-Leitlinie umfasst diese „nicht-Tumorgerichtete unterstützende und begleitende therapeutische Maßnahmen, deren Ziel es ist, Therapie-bedingte Nebenwirkungen und tumorbedingte Symptome zu verhindern oder zu bessern“ (19). Die Therapie erfolgt demnach patientenindividuell unterschiedlich und therapiebegleitend, weshalb sich keine für alle Patienten gültigen Therapieoptionen definieren lassen. Mögliche in die Behandlung eingeschlossene Therapieoptionen sind diverse

pharmakologische Behandlungen (wie z. B. Kortikosteroide, Opioide, Antidepressiva) und nicht-medikamentöse Behandlungen (wie z. B. palliative Strahlentherapie, Physio- und Psychotherapie, Sauerstofftherapie), die zur Behandlung von Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe) und Erbrechen, sowie Ängsten und anderen psychischen Belastungen eingesetzt werden (19). Aufgrund der patientenindividuellen Therapiemöglichkeiten, können sich die Kosten im Versorgungsalltag stark voneinander unterscheiden. Aufgrund dessen werden die Jahrestherapiekosten als patientenindividuell unterschiedlich angesehen.

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 von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie.

Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums beinhaltet das Anwendungsgebiet Patienten mit NSCLC in den Stadien IIIB und IV. Zudem bestehen keine Einschränkung bezüglich der Histologie, weshalb sowohl Patienten mit plattenepithelialer, als auch mit nicht-plattenepithelialer Histologie vom Anwendungsgebiet umfasst werden.

Wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, handelt es sich dabei auch um Patienten, die mit einer platinbasierten Chemotherapie (Erst- oder Zweitlinie) behandelt wurden. Für diese Patienten (Stadium IIIB/IV [ECOG-Leistungsstatus 0-2]) stehen nach Fortschreiten der Erkrankung lediglich Monotherapien mit Docetaxel, Pemetrexed oder Erlotinib zur Verfügung. Pemetrexed ist jedoch nur für Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom zugelassen und Erlotinib zeigt bei Patienten ohne EGFR-Mutation weder einen Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen. Docetaxel dagegen kann unabhängig von der Histologie eingesetzt werden und ist zudem bei Patienten mit oder ohne EGFR-Mutation wirksam. Für das Anwendungsgebiet stellt Docetaxel für Patienten, bei denen Docetaxel angezeigt ist, somit die geeignetste Therapie dar.

Mit Pembrolizumab steht neben Docetaxel für das Anwendungsgebiet eine neue Behandlungsoption zur Verfügung, die unabhängig von der Histologie und dem Mutationsstatus angewendet werden kann und Docetaxel bezüglich Wirksamkeit (verlängerte Überlebenszeit), Sicherheit (verbessertes Nebenwirkungsprofil) und Krankheitssymptomatik überlegen ist (siehe auch Modul 4A). Aufgrund der sehr guten Datenlage für Pembrolizumab, die mit der KEYNOTE 010 Studie erlangt wurde, wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Patienten Pembrolizumab erhalten wird. Weiterhin zeigen die Daten der KEYNOTE 010 Studie erstmals prospektiv den praktischen Nutzen von PD-L1 als Biomarker für einen Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit NSCLC. Die Bestätigung von PD-L1 als prädiktiven Biomarker ermöglicht es vorab die Patienten zu identifizieren, die am wahrscheinlichsten von der Therapie mit Pembrolizumab profitieren können.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 8.795-14.679 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 010 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Studienabbruch führten, bei 8,3 %.

Patientenpräferenzen

Die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC nach Chemotherapie erfolgt palliativ sowie nach Beendigung der Erstlinientherapie abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorstadiologie, Driver-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten (7).

Es 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), Docetaxel (DOCETAXEL ACCORD®) (2), Pemetrexed (ALIMTA®) (3), Erlotinib (TARCEVA®) (4), Gefitinib (IRESSA®) (5), Crizotinib (XALKORI®) (6).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2016) entnommen (11). 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 (13). 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) (8).

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: Juli 2016.
2. ACCORD HEALTHCARE LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für DOCETAXEL ACCORD® (Docetaxel) 20 mg/ 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2016. URL:

- http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002539/WC500128368.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
3. ELI LILLY NEDERLAND B.V. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für ALIMTA® (Pemetrexed) 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: 14.06.2016.
 4. ROCHE REGISTRATION LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für TARCEVA® (Erlotinib) 25 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
 5. ASTRAZENECA AB. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für IRESSA® (Gefitinib) 250 mg Filmtabletten. Stand: September 2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
 6. PFIZER LIMITED. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für XALKORI® (Crizotinib) 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf. Zugriff am: 14.06.2016.
 7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-146, Pembrolizumab zur Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms. Stand: 06.01.2016.
 8. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2013. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. Zugriff am: 21.06.2016.
 9. 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.
 10. 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. April 2012. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Zugriff am: 21.06.2016.
 11. LAUER-FISCHER GMBH. Lauer-Taxe Arzneimitteldatenbank. 2016 [18.07.2016]; Verfügbar unter: www.lauer-fischer.de.
 12. 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: 21.06.2016.
 13. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2016. 2016. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2016.pdf. Zugriff am: 21.06.2016.
 14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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: 04.01.2016.
19. 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: 21.06.2016.

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.

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).

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 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.

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).

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).

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.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei Patienten, deren Tumoren kein PD-L1 exprimieren sind nicht erwiesen.

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).

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).

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).

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 IIC – 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 Thyroiditis
 - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich: Uveitis, Myositis, Pankreatitis, schwere Hautreaktionen und Guillain-Barré-Syndrom

o Infusionsbedingte Reaktionen

- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.

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 3-37: 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: - 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) nachgewiesenem 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: - 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
PAES: Post-authorisation Efficacy Study; BRAF: V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; mg: Milligramm; kg: Kilogramm; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RNA: Ribonukleinsäure	

Quelle: (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.

3.4.3 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 3-38 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 (3).

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 (1).

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 (4).

Tabelle 3-38: 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 - Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz) - Schilddrüsen-erkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) - Typ-I-Diabetes mellitus	Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien [Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz); Schilddrüsen-erkrankung (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 - 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 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.

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

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt 2 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. 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).

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-39: 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
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung ^a
	Grad 4	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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. ULN: Über dem oberen Normwert; mg: Milligramm; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase		

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, 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).

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

- 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.

Dauer der Haltbarkeit/Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Rekonstitution

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).

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 Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente (1-4).

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers 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: Juli 2016.
2. MSD SHARP & DOHME. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: August 2016.

3. MSD SHARP & DOHME. Risk Management-Plan (RMP): KEYTRUDA[®]. Stand: Juni 2016.
4. MSD SHARP & DOHME. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - KEYTRUDA[®] (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2016.