Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC)

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

Stand: 29.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
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 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 96
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 106
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 106
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 115
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 124
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 136
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 136

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms 18
Tabelle 3-2: Symptome des Lungenkarzinoms 20
Tabelle 3-3: T-, N- und M-Klassifikation des Stadium IV beim NSCLC nach 7. bzw. 8. Auflage der UICC 21
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33 und C34 31
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34) 34
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des metastasierenden NSCLC 35
Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz des metastasierenden NSCLC 36
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 40
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 50
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 70
Tabelle 3-14: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 73
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 77
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 85
Tabelle 3-17: 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) 89
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 96
Tabelle 3-19: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung 114
Tabelle 3-20: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung 116
Tabelle 3-21: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® 126

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Lungenkarzinom, (ICD-10 C34), 2004-2008, nach UICC und Geschlecht. 18

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2014. 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-Drug-Antikörper
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMWI	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
BRAF	Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B)
CPS	Combined Positive Score
CRISP	Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients
CTCAE	Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DAV	Deutscher Apothekerverband
DDD	Definierte Tagesdosis (Defined Daily Dose)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases Free Survival)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
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
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HNSCC	Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich
HR	Hazard Ratio
i. v.	Intravenös
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IgG4	Humanes Immunglobulin vom G4-Typ
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KKR	Klinische Krebsregister
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e. V.
KS	Kaposi-Sarkom
LDT	Lab-Developed Tests
MwSt.	Mehrwertsteuer
n. v.	Nicht verfügbar
nab	Nanoparticle bound

Abkürzung	Bedeutung
NCI	National Cancer Institute
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Pediatric Investigation Plan)
PSUR	Periodic Safety Update Report
QLQ-C30	Kernfragebogen zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten mit 30 Items (Quality of Life Questionnaire – Cancer 30)
QLQ-LC13	Ergänzender Fragebogen zur Symptomatik bei Lungenkrebspatienten mit 13 Items (Quality of Life Questionnaire – Lung Cancer 13)
RD	Risikodifferenz
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
ROS1	Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS
RR	Relatives Risiko
SCLC	Kleinzelliges Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

Abkürzung	**Bedeutung**
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
US	Vereinigte Staaten (United States)
VOD	Lebervenenverschlusskrankheit (Veno-occlusive Disease)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

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

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen angezeigt (1, 2).

Pembrolizumab wurde bereits am 27.01.2017 als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen (3, 4). Unter der im Wortlaut der Fachinformation verwendeten Bezeichnung „EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen" sind Mutationen im Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Gen und Translokationen im Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-Gen zu verstehen (siehe auch Abschnitt 3.2.1). Die entsprechenden Patienten werden nachfolgend als „EGFR-positiv" bzw. „ALK-positiv" bezeichnet. Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren TPS ≥ 50 % ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274. Die Zulassung für das hier vorgelegte Anwendungsgebiet mit der Kodierung C erfolgte am 11.03.2019. Zur Verfahrensvereinfachung wurden gemäß § 35a Abs. 5b Sozialgesetzbuch (SGB) V drei Anwendungsgebiete durch den G-BA zusammengefasst, sodass diese gesammelt innerhalb eines 6-Monatsfensters eingereicht werden. Aufgrund der gebündelten Einreichung für die seit dem maßgeblichen Zeitpunkt am 04.09.2018 zugelassenen Anwendungsgebiete für Pembrolizumab im spezifischen Anwendungsbereich[1] fortgeschrittenes NSCLC ohne Vorbehandlung ist ein weiteres Anwendungsgebiet Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung:

- Am 04.09.2018 wurde Pembrolizumab als Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen (Kodierung B) (1, 2).

Neben den Indikationserweiterungen im spezifischen Anwendungsbereich wurde Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei

[1] Begriffsklärung: Im Folgenden bezieht sich der verwendete Begriff „*allgemeiner Anwendungsbereich*" auf „nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)", der Begriff „*spezifischer Anwendungsbereich*" auf „fortgeschrittenes NSCLC ohne Vorbehandlung" im weiteren Sinne, während sich der im Folgenden verwendete Begriff „*Anwendungsgebiet*" auf den für das beschriebene Produkt jeweils zugelassenen Wortlaut der Fachinformation bezieht (*Indikation im regulatorischen Sinne*).

Erwachsenen am 12.12.2018 zugelassen (Kodierung A). Das Dossier mit der Kodierung A im allgemeinen Anwendungsbereich Melanom wird gemeinsam mit den vorgenannten Anwendungsgebieten im allgemeinen Anwendungsbereich NSCLC gebündelt eingereicht.

Für das unter Kodierung C untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel werden nicht vorbehandelte Patienten mit metastasierendem NSCLC mit plattenepithelialer Histologie betrachtet. Somit befinden sich die Patienten im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]). Die Therapie erfolgt nicht mit kurativer Intention sondern palliativ und ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Gemäß der Festlegung des G-BA wird die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für diese Indikation wie folgt definiert (5):

Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 % (TPS, inkl. Nicht-Exprimierer[2]):

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

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

  (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin] sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [AM-RL] (6))

  oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Hierbei stellt der G-BA fest, dass die Patienten grundsätzlich für eine platinbasierte Chemotherapie in Frage kommen, deswegen werden auch keine Monochemotherapie-Optionen als zVT benannt.

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Patienten mit einem PD-L1

[2] Der Wortlaut der Niederschrift wurde an dieser Stelle um die Nicht-Exprimierer der Verständlichkeit halber ergänzt, da diese von der Patientenpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % umfasst werden. Im gesamten Dossierverlauf beinhaltet die Teilpopulation mit PD-L1 TPS < 50 % daher auch Nicht-Exprimierer.

TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) gegen die Kombination Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel abgeleitet. Bei Patienten mit einer Tumor PD-L1-Expression von mindestens 50 % (TPS ≥ 50 %) wird der Zusatznutzen gegen Pembrolizumab als Monotherapie abgeleitet.

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).

Am 30.01.2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-249) für das Anwendungsgebiet Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit plattenepithelialer Histologie bei Erwachsenen mit dem G-BA statt. Das Ergebnis des Beratungsgespräches wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift festgehalten (5). In der Erstlinie gelten die Therapieempfehlungen für EGFR- oder ALK-negative Patienten mit nicht-plattenepithelialem NSCLC auch für Patienten mit plattenepithelialem NSCLC, da für letztere generell zweifache Kombinationen mit platinbasierten Chemotherapien empfohlen werden. MSD diskutierte mit dem G-BA anlässlich des Beratungsgespräches am 30.01.2019, dass dies auch für Patienten mit unbekanntem EGFR-/ALK-Status gilt. MSD und der G-BA gehen zudem übereinstimmend davon aus, dass EGFR- und ALK-Mutationen beim plattenepithelialen NSCLC aufgrund geringer Inzidenz keine Rolle spielen (5, 7, 8). MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT (5):

Patienten mit PD-L1-Expression von ≥ 50 % (TPS):

- Pembrolizumab als Monotherapie

Patienten mit PD-L1-Expression von < 50 % (TPS, inkl. Nicht-Exprimierer[2]):

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

  oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum
  (nur für Patientinnen und Patienten, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente [Carboplatin oder Cisplatin]

sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [AM-RL] (6))

oder

- Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

und wählt eine Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel als zVT bei Patienten mit einer PD-L1-Expression TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) sowie Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1-Expression TPS ≥ 50 %.

Am 25.07.2018 fand ein weiteres Beratungsgespräch mit dem G-BA statt. Wie der G-BA in der finalen Niederschrift zu diesem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-112) festgehalten hat, ist bezüglich der Kombination von Carboplatin und einem Drittgenerationszytostatikum die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung aktuell gültige Fassung der Anlage VI der AM-RL zu berücksichtigen (9). Diese wurde am 18.10.2018 aktualisiert und ist am 05.01.2019 in Kraft getreten (6). Demnach wird sich im Folgenden auf die aktualisierte Anlage VI bezogen. Die Einschränkung (also die patientenindividuelle Begründung für den Einsatz von Carboplatin) gilt gemäß aktualisiertem Wortlaut nur für Patientinnen und Patienten, die für eine Platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie z. B. Paclitaxel, Docetaxel oder Gemcitabin infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren (6).

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 Niederschrift zum Beratungsgespräch am 30.01.2019 beim G-BA, der Niederschrift zum Beratungsgespräch am 25.07.2018 beim G-BA, der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de) sowie auf Therapieempfehlungen aktueller nationaler Leitlinien bzw. auf den Kriterien zur Bestimmung der zVT und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V durch den G-BA. Die relevanten Leitlinien wurden mittels einer orientierenden Literatursuche 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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME LIMITED. GB-Hoddesdon. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
4. MERCK SHARP & DOHME LIMITED. GB-Hoddesdon. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-249. Pembrolizumab. Stand: 30. Januar 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf. [Zugriff am: 25.02.2019]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2017-B-203 Pembrolizumab. Stand: November 2017.

8. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-112. Pembrolizumab. Stand: 25. Juli 2018.

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.

Definition/Grundlagen Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die primär 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: C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge" (3). Es werden derzeit durch die WHO/IARC die folgenden histopathologischen Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom sowie neuroendokrine Tumoren inklusive der kleinzelligen Tumoren (2). Therapieorientierte Leitlinien wie z. B. die Leitlinien der AWMF und der DGHO unterscheiden zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) und dem NSCLC. Beide Lungenkarzinomformen werden grundsätzlich anders therapiert (4, 5). Bei der vorliegenden Nutzenbewertung (Kodierung C) handelt es sich um eine Erweiterung des Anwendungsgebietes für erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC ohne Vorbehandlung.

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 auf epigenetische Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (6). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der programmierte Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (7). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung. Da sich Tumorzellen aus körpereigenem Gewebe entwickeln und daher – anders als Bakterien oder Viren – noch viele Merkmale von gesunden Zellen aufweisen, sorgt normalerweise der Prozess der Immunüberwachung (engl. Immunosurveillance) dafür, dass sich neoplastisch verändernde Zellen, die sogenannte Tumorantigene exprimieren, vom Immunsystem erkannt und eliminiert werden (8). Zellen maligner Tumoren besitzen jedoch die Fähigkeit dem Angriff des Immunsystems größtenteils zu entgehen. Es ist erst seit relativ kurzer Zeit bekannt, dass dies in besonderem Maße auch für das NSCLC zutrifft (9). Hierbei spielt beim NSCLC die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (9-11). Weitere

Ausführungen dazu finden sich im Abschnitt „Tumor PD-L1-Expression als Biomarker beim NSCLC“.

Als Hauptrisikofaktor des Lungenkarzinoms ist seit langem das Rauchen bekannt. Dies gilt in besonderer Weise für das plattenepitheliale NSCLC (5). Weitere Risikofaktoren sind: kanzerogene Stoffe, ionisierende Strahlen sowie Luftschadstoffe. Des Weiteren gelten genetische Faktoren als Risikofaktoren (12).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des NSCLC

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebserkrankung (5). Für das Jahr 2018 wird in Deutschland die Zahl der Neuerkrankungen auf 55.700 geschätzt, hiervon 33.700 Männer und 22.000 Frauen (12). Es ist wichtig zu wissen, dass das RKI das NSCLC und das SCLC nicht getrennt berichtet. Die stadienübergreifenden relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom (NSCLC und SCLC) betragen bei Männern 15 % bzw. 20 % bei den Frauen. Damit zählt das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen (12). Das Erkrankungsalter lag im Jahr 2014 im Median zwischen 69 Jahren für Frauen und 70 Jahren für Männer (12).

Der Verlauf hängt maßgeblich vom Stadium bei Diagnosestellung ab. In den frühen Stadien mit lokaler Ausbreitung ist das Ziel eine Heilung. Dies ist prinzipiell noch möglich. Wenn der bösartige Tumor fortgeschritten ist, kommt es zu einer Ausdehnung auf die Umgebung und die Lymphknoten und im weiteren Verlauf auch auf andere Körperteile über das Lymph- und Blutsystem. Fortgeschrittene Tumorstadien sind lebensbedrohlich und es ist keine Heilung mehr möglich (5).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Lungenkrebs-Patienten (C34) im Stadium IA beträgt ca. 70 % bei Frauen und ca. 60 % bei Männern, im Stadium IB ca. 50 % bei Frauen und ca. 60 % bei Männern, im Stadium IIA ca. 40 % für Frauen und 50 % für Männer, im Stadium IIB ca. 40 % für beide Geschlechter. Im Stadium IIIA sinkt das relative 5-Jahres-Überleben weiter auf ca. 30 % bei Frauen und auf ca. 20 % bei Männern sowie im Stadium IIIB auf ca. 15 % bei Frauen und 10 % bei Männern. Dagegen weisen im Stadium IV lediglich ca. 5 % der Patienten ein relatives 5-Jahre-Überleben auf (13) (siehe Abbildung 1, wobei hier auch das SCLC sowie das nicht-plattenepitheliale NSCLC eingeschlossen wurden, welche nicht vom Anwendungsgebiet [Kodierung C] umfasst werden).

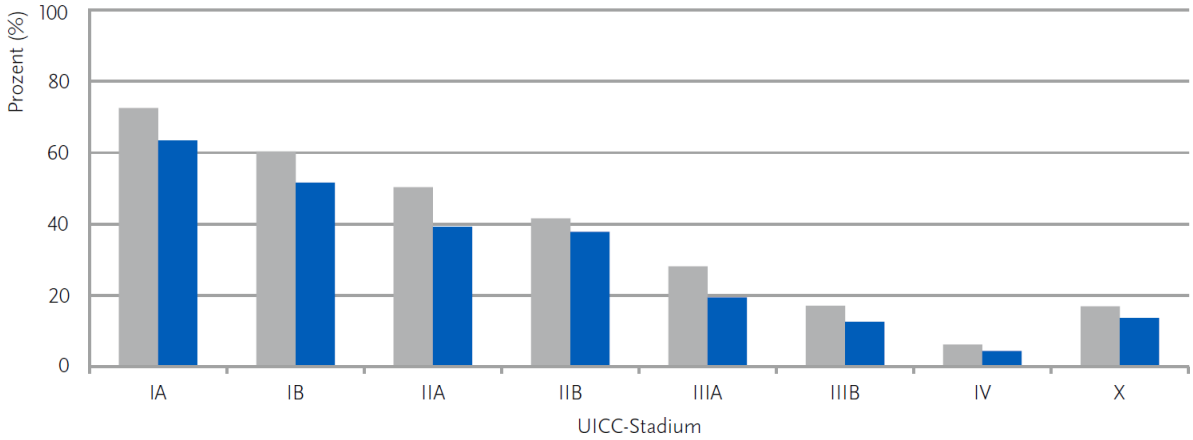

Abbildung 1: Relatives 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit Lungenkarzinom, (ICD-10 C34), 2004-2008, nach UICC und Geschlecht.
X: unbekanntes Stadium. Frauen sind in grau, Männer in blau dargestellt.
UICC: Union Internationale Contre le Cancer
Quelle: (13)

Klinische Symptome beim NSCLC

Im frühen Stadium des NSCLC sind oftmals keine Symptome erkennbar (2, 14). Daher wird ein NSCLC häufig erst in späten Stadien diagnostiziert. Das häufigste initiale Symptom bei Patienten mit NSCLC ist Husten. Weitere häufig auftretende, initiale Symptome sind Atemnot (Dyspnoe), Brustschmerzen (Thoraxschmerzen), Bluthusten (Hämoptysen) sowie Knochenschmerzen (siehe Tabelle 3-1) (14).

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms

Symptom	**Häufigkeit (%)**
Husten	8 – 75
Gewichtsverlust	0 – 68
Atemnot (Dyspnoe)	3 – 60
Brustschmerzen (Thoraxschmerzen)	20 – 49
Bluthusten (Hämoptysen)	6 – 35
Knochenschmerzen	6 – 25
Trommelschlegelfinger	0 – 20
Fieber	0 – 20
Schwächegefühl	0 – 10
Obere Einflussstauung (Vena-cava-superior-Syndrom)	0 – 4
Schluckstörung (Dysphagie)	0 – 2
Keuchen und Stridor	0 – 2

Quelle: Modifiziert nach (14)

Bei den Symptomen des NSCLC wird zwischen tumorbedingten, metastasenbedingten sowie allgemeinen Symptomen unterschieden (2, 14). Zu den tumorbedingten Symptomen zählen z. B. Husten, Bluthusten (Hämoptysen), Atemnot (Dyspnoe) oder Brustschmerzen (Thoraxschmerzen) (siehe Tabelle 3-2). Die meisten Patienten zeigen zudem unspezifische, systemische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Erschöpfung (Fatigue), aber auch Fieber und Nachtschweiß. Ebenso weisen die Patienten häufig Symptome auf, die für Metastasen spezifisch sind (14). Beim NSCLC können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Häufig zu finden sind sie in den Lymphknoten, der ipsi- oder kontralateralen Lunge, dem Skelett, der Leber, der Nebenniere und dem zentralen Nervensystem (ZNS) (2, 14). Hierbei sind besonders aggressive Formen der Erkrankung u. a. gekennzeichnet durch eine Anzahl von drei oder mehr Metastasenlokalisationen und Lebermetastasen (15). Zu klassischen metastasenbedingten Symptomen im Spätstadium der Erkrankung zählen Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Knochenschmerzen, Gelbsucht oder Schwindel (siehe Tabelle 3-2). Daneben sind auch Veränderungen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die von den Patienten selbst berichtet werden, relevant. Patientenberichtete Endpunkte werden mittels Fragebögen zur Symptomatik bei Lungenkrebs (EORTC QLQ-LC13) sowie zur Lebensqualität und Symptomatik bei Krebspatienten (EORTC QLQ-C30) abgefragt. Diese standardisierten und validierten Fragebögen sind in einer Vielzahl von Sprachen weltweit verfügbar und wurden auch in der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 verwendet.

Tabelle 3-2: Symptome des Lungenkarzinoms

Ursache	**Symptom**	**Symptomerfassung in den Fragebögen EORTC QLQ-LC13 bzw. EORTC QLQ-C30**
Lokal tumorbedingt	• Husten	LC13
	• Atemnot (Dyspnoe)	LC13
	• Brustschmerzen (Thoraxschmerzen)	LC13
	• Bluthusten (Hämoptysen)	LC13
	• Blutig tingiertes Sputum beim Husten	LC13
	• Obere Einflussstauung (Vena-cava-superior-Syndrom)	
	• Schluckstörungen (Dysphagie)	LC13
	• krankhafte Atemgeräusche (Stridor)	
	• Heiserkeit (Stimmbandparese bei Infiltration des Nervus recurrens)	
	• Armschwäche (Infiltration des Plexus brachialis)	
	• Horner Syndrom (Infiltration des Ganglion stellatum)	
Metastasenbedingt	• Schmerzen, z. B. Knochen- oder Kopfschmerzen	LC13, C30
	• Schwindel, Kopfschmerzen, neurologische Ausfälle, Konzentrationsschwierigkeiten, Krampfanfälle	LC13
	• Lymphknotenschwellung (supraklavikulär)	
	• Gelbsucht (Ikterus)	
Allgemein	• Appetitlosigkeit/Gewichtsverlust	C30
	• Schwäche	C30
	• Fieber	
	• Nachtschweiß	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Kernfragebogen zur Lebensqualität für Krebspatienten mit 30 Items; QLQ-LC13: Ergänzender Fragebogen zur Lebensqualität für Lungenkrebspatienten mit 13 Items		

Quelle: Modifiziert nach (2, 14)

Diagnose des NSCLC

Zur Früherkennung des Lungenkarzinoms steht bisher die Niedrig-Dosis-Computertomographie zur Verfügung, die mit Risiken wie einer zu hohen Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz einhergeht. Die Empfehlung zur Früherkennung bei asymptomatischen Risikopersonen gilt abhängig von Alter und Risikofaktoren wie z. B. der positiven Raucheranamnese (2, 5). Oft werden Tumoren in früheren Stadien zufällig im Rahmen einer anderen Untersuchung entdeckt (2). Patienten, die an tumorbedingten Symptomen leiden, befinden sich häufig in einem fortgeschrittenen Stadium, in dem nur noch eine palliative Behandlung in Betracht kommt. Bei Verdacht auf ein Lungenkarzinom wird

dieses zunächst mittels klinischer und/oder bildgebender Verfahren bestätigt. Weiterhin erfolgt eine diagnostische Klassifikation des Lungenkarzinoms mittels Histologie und Tumormarker. Beim NSCLC wird dabei zwischen Plattenepithelkarzinom und Nicht-Plattenepithelkarzinom unterschieden (2) (siehe Histologische und molekulare Klassifikation des NSCLC).

Stadieneinteilung des NSCLC

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie und erfolgt auf Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation nach Tumorgröße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der UICC-Kriterien (2, 5). Zusätzlich können die Subklassifizierungen nach Robinson et al. herangezogen werden (16). Seit Januar 2017 existiert eine weitere Version der TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien (8. Auflage), die bereits in die Leitlinienempfehlungen der AWMF und DGHO integriert wurde (2, 5, 17-20). Die Einschlusskriterien der Studie KEYNOTE 407 beziehen sich jedoch noch auf die 7. Auflage (21). Die Stadieneinteilung gemäß der 7. Auflage und der aktuell gültigen 8. Auflage der UICC-Kriterien kann der Tabelle 3-3 entnommen werden. Bis auf eine zusätzliche Unterscheidung hinsichtlich der Metastasierung ist das Stadium IV nach beiden Klassifikationen deckungsgleich (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: T-, N- und M-Klassifikation des Stadium IV beim NSCLC nach 7. bzw. 8. Auflage der UICC

Auflage	Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
7. Auflage	IV	jedes T[a] jedes T[a]	jedes N[b] jedes N[b]	M1a[c] M1b[d]
8. Auflage	IVA	jedes T[a] jedes T[a]	jedes N[b] jedes N[b]	M1a[c] M1b[e]
	IVB	jedes T[a]	jedes N[b]	M1c[f]

a: Alle Stadien des Primärtumors T (T1a bis T4, jede Tumorgröße [< 3 cm bis > 7 cm] mit oder ohne Infiltration in umliegendes Gewebe)

b: Sämtliche Lymphknotenmetastasierungen von N0 bis N3. Dies bedeutet, dass sowohl keine Lymphknotenmetastasen auftreten können (N0), bis hin zu Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraklavikulären Lymphknoten (N3).

c: Separater Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen, Pleura mit knotigem Befall, einen malignen Pleuraerguss oder malignen Perikarderguss

d: M1b bezeichnet in der 7. Auflage generell Fernmetastasen.

e: Isolierte Fernmetastase in einem extrathorakalen Organ

f: Mehrere Fernmetastasen (> 1) in einem oder mehreren Organen

Quelle: (2, 5, 17-20, 22)

Histologische und molekulare Klassifikation des NSCLC

In Deutschland macht mit 81,5 % der Fälle das NSCLC den größten Anteil der Lungenkrebsereignisse aus (23-25). Innerhalb der histologischen Klassifikation des NSCLC

weisen hiervon ca. 20,5 %[3] (Spanne: 16,0 – 25,7 %) der Patienten ein Plattenepithelkarzinom auf und ca. 79,5 % (Spanne: 74,3 – 84,0%) ein Nicht-Plattenepithelkarzinom (27-29).

Neben der histologischen Klassifikation hat sich beim NSCLC die molekular-pathologische Klassifikation etabliert (2, 5), die eine Unterteilung in molekulare Subtypen ermöglicht. Molekulare Biomarker helfen die Patienten zu identifizieren, die mit der höchsten Wahrscheinlichkeit von der Therapie profitieren. Sie können dazu beitragen dem Patienten weniger wirksame oder potentiell unwirksame Therapien zu ersparen und die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern (10, 30). Die von den aktuellen deutschen Leitlinien vorgegebenen molekularen Bestimmungen umfassen Testungen auf:

- Mutationen (EGFR, Serin/Threonin-Protein Kinase B-Raf [BRAF])
- Translokationen (ALK, Proto-onkogene Tyrosinproteinkinase ROS [ROS1])
- PD-L1-Expression

und entsprechen damit dem derzeitigen Standard zur Therapieentscheidung (2, 5).

Die EGFR- und ALK-Gene gehören zu den sog. Onkogenen, welche im mutierten Zustand das Wachstum des Tumors fördern (31). Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen (32) und bestimmte Onkogene sind charakteristisch für den jeweiligen Subtyp. So treten z. B. EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen häufiger bei Nicht-Plattenepithelkarzinomen auf und sind bei Plattenepithelkarzinomen sehr selten (33). Eine routinemäßige Bestimmung sollte gemäß den Leitlinien nur bei Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom sowie bei Nie- und Leichtrauchern mit Plattenepithelkarzinom vor Beginn der medikamentösen Erstlinientherapie erfolgen (5).

Insgesamt weisen ca. 4,9 % der NSCLC-Patienten im palliativen Setting eine EGFR-Mutation auf (26). ALK-Translokationen kommen bei ca. 2 – 3,9 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV vor (26). Bezogen auf das plattenepitheliale NSCLC ist der Anteil an EGFR-Mutationen bzw. an ALK-positiven Patienten sehr viel geringer (34). Auswertungen des CRISP-Registers deutscher Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigen, dass lediglich 4,3 % der EGFR-positiven und 1,4 % der ALK-positiven Patienten eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (35). Auch das Netzwerk Genomische Medizin Lungenkrebs an der Universität Köln bestätigt die niedrigen Anteile und geht konkret von einem Anteil an EGFR-Mutationen beim plattenepithelialen NSCLC von 1 %, und an einem Anteil an ALK-positiven Patienten von < 1 % aus (34). MSD diskutierte mit dem G-BA anlässlich des Beratungsgespräches am 30.01.2019 (36) über den EGFR-/ALK-Status der Patienten. MSD und der G-BA gehen übereinstimmend davon aus, dass EGFR- und ALK-Mutationen beim plattenepithelialen NSCLC aufgrund geringer Inzidenz keine Rolle spielen.

[3] Analog zu dem Vorgehen des G-BA bei der Bestimmung der Zielpopulation bei dem Verfahren 2017-02-15-D-274 wird hier ein Mittelwert angegeben, der nachfolgend zur Ableitung der Zielpopulation verwendet wird (26).

Ein kleiner Prozentsatz der NSCLC-Patienten (histologieübergreifend) weist Mutationen in der BRAF-Kinase auf (5, 35, 37), ein geringer Anteil der Patienten mit NSCLC weist außerdem ROS1-Fusionsgene auf (35, 38).

Die molekular-pathologische Klassifikation hat somit neue Ansatzpunkte für die Therapie des NSCLC ermöglicht (zielgerichtete Therapie). Weitere Therapiefortschritte bei der Behandlung des NSCLC werden aktuell jedoch insbesondere durch Fortschritte im Gebiet der Immunonkologie durch sogenannte Immun-Checkpoint-Inhibitoren erreicht.

Tumor PD-L1-Expression als Biomarker beim NSCLC

Bei Anwendung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie auch bei zielgerichteten Therapien des NSCLC, spielen Biomarker eine zentrale Rolle für die Wahl der Behandlung. Wie dargestellt ist PD-L1 ein obligater Teil des molekularen Biomarker-Panels beim NSCLC und soll im Rahmen der Diagnosestellung bestimmt werden (Up-Front-Testung) (5).

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC), die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene nutzt. Angegeben wird beim NSCLC der Anteil (Proportion) von immunhistochemisch positiv PD-L1 gefärbten Tumorzellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen in Prozent (TPS)[4].

Für das NSCLC befinden sich verschiedene Wirkstoffe gegen PD-1 (Programmed Cell Death 1) bzw. PD-L1 in fortgeschrittenen klinischen Studien oder sind bereits zugelassen. Für alle Wirkstoffe wird der prädiktive Wert von PD-L1 mittels IHC untersucht. Historisch bedingt gibt es für jede Substanz verschiedene Beurteilungskriterien für die PD-L1-Positivität (sog. Cut-Offs in Prozent) einer Tumorprobe und entsprechend verschiedene immunhistochemische, diagnostische Primärantikörper gegen PD-L1.

Die Entwicklung verschiedener diagnostischer Primärantikörper und Möglichkeiten für PD-L1-Testsysteme (Test Kit oder sog. Lab-Developed Tests [LDT]), sowie die verschiedenen Cut-Offs haben jedoch weltweit zu verstärkten Bestrebungen nach Standardisierung und Harmonisierung der diagnostischen PD-L1-Testung geführt (39-42). Insbesondere ist hier die Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zu nennen, die als erste wissenschaftliche Gruppe Daten zur Harmonisierung der PD-L1-Testung veröffentlichen konnte (39). In mehreren deutschlandweiten Harmonisierungsstudien konnte gezeigt werden, dass eine verlässliche, vergleichbare und standardisierte Testung unabhängig vom verwendeten

[4] Da der Tumor beim NSCLC PD-L1 exprimiert, kann beim NSCLC der PD-L1 TPS zur Bestimmung der PD-L1-Expression herangezogen werden. Beim TPS werden also nur PD-L1 gefärbte Tumorzellen betrachtet, der Score wird in Prozent angegeben. Der TPS ist nicht der einzige Algorithmus zur Auswertung der PD-L1-Expression. Bei anderen Tumorentitäten wie z. B. dem Urothelkarzinom eignet sich die PD-L1-Expression ebenfalls als Biomarker. Allerdings wird hier beispielsweise durch Hinzunahme der umgebenden Immunzellen ein Combined Positive Score (CPS; Score wird in ganzen Zahlen angegeben) ermittelt. Diese haben beim NSCLC allerdings keine prognostische Bedeutung.

diagnostischen Primärantikörper gegen PD-L1 (mit Ausnahme des Antikörpers mit der Kennung SP-142) und Testsystem (Test-Kit oder LDT) möglich ist (40-43). Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für groß angelegte Ringversuche für die Zertifizierung pathologischer Labore für die PD-L1-Testung in Deutschland (44). Mit aktuell 154 zertifizierten pathologischen Zentren ist eine zeitnahe qualitativ hochwertige, standardisierte und deutschlandweit etablierte PD-L1-Testung durch diagnostische Primärantikörper beim NSCLC gewährleistet. Die zertifizierten Zentren sind öffentlich unter folgendem Link einsehbar: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map (45). Die generelle Testrate in Deutschland liegt derzeit für das nicht-plattenepitheliale NSCLC bei ca. 74,5 % und für das plattenepitheliale NSCLC bei ca. 62,3 % (27).

Basierend auf den Ergebnissen der Cut-Off-Ermittlung aus der KEYNOTE 001 Studie wurde die Unterteilung in drei PD-L1-Subgruppen identifiziert (46), die sich als praktikabel erwiesen haben und mittlerweile als Standardeinteilung bezeichnet werden können (47). Diese lauten wie folgt:

- PD-L1-Hochexprimierer: PD-L1 TPS ≥ 50 %
- PD-L1-Intermediärgruppe: PD-L1 TPS 1 – < 50 %
- PD-L1-Nicht-Exprimierer: PD-L1 TPS < 1 %

Die klinische Relevanz dieser Unterteilung wurde in den folgenden NSCLC-Studien zu Pembrolizumab bestätigt (21, 47-52) und auch von Mitbewerbern aufgegriffen, z. B. im Fall von Nivolumab (53). Für die aktuelle Fragestellung werden im Folgenden gemäß der Festlegung des G-BA und analog der klinischen Praxis Patienten mit metastasierendem NSCLC und PD-L1-Expression < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zusammengezogen.

Zielpopulation

Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung (Kodierung C) von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sind nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung entspricht somit nicht vorbehandelten, erwachsenen Patienten mit NSCLC im Stadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]). Diese Patienten sind unheilbar krank und nach Auffassung des G-BA liegt keine Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie mehr vor. Für alle Patienten der Zielpopulation ist somit eine systemische antineoplastische Therapie indiziert und die Patienten kommen für eine platinbasierte Chemotherapie in Frage. Gemäß Fachinformation wird KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nur bei Patienten mit metastasierendem NSCLC eingesetzt. Histologisch wird das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel auf NSCLC-Patienten mit plattenepithelialer Histologie eingegrenzt.

Es konnte gezeigt werden, dass als Prädiktion für den Therapieerfolg die PD-L1 Expression maßgeblich ist, d. h. je höher die PD-L1 Expression, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für bessere Behandlungsergebnisse. Die publizierten Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie KEYNOTE 407 finden sich in Abschnitt 3.2.2. Die dem vorliegenden Dossier zugrundeliegenden klinischen Daten haben konsistent im Vergleich zu den bereits bekannten klinischen Daten eine signifikante und klinisch bedeutsame Wirkung der Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel im Vergleich zur Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei nicht vorbehandelten Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC gezeigt.

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 metastasierenden Stadium ist sehr ungünstig (24). Bei diesen Patienten hat die Therapie einen überwiegend palliativen Anspruch mit dem Ziel der Verlängerung der Überlebenszeit und der Reduktion tumorbedingter Symptome (2, 5). In den letzten Jahren hat die Differenzierung nach histologischen und genetischen Markern an Bedeutung gewonnen, sodass die Auswahl der Substanzen, die für die Therapie eingesetzt werden können, durch die histologische Klassifikation des Tumors sowie die vorliegenden molekularpathologischen Alterationen (EGFR-Mutationsstatus, ALK/ROS1-Mutationsstatus sowie weiteren Treibermutationen wie beispielsweise BRAF-V600E-Mutationen) bestimmt wird (2, 5). Trotz der Erfolge, die durch die derzeit verfügbaren Therapien erreicht werden konnten, besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Therapieoptionen für das metastasierende NSCLC in der Erstlinie (54). Hierbei wird auch nach (neo-)adjuvanter Chemotherapie in einem früheren Stadium der Erkrankung bei Auftreten von Metastasen und erstmaliger Therapie im fortgeschrittenen Stadium von einer Erstlinientherapie gesprochen. Formen der Erkrankung mit schlechter Prognose in klinischen Studien sind u. a. durch eine Anzahl von drei oder mehr Metastasenlokalisationen und Lebermetastasen gekennzeichnet (15). Weitere seitens der Kliniker insbesondere bei Patienten mit plattenepithelialem NSCLC definierte Risikogruppen sind Nie- und Leichtraucher (5). Im klinischen Alltag wird zudem häufig von Patienten mit einem „erhöhten Remissionsdruck“ gesprochen. Unter einem erhöhten Remissionsdruck versteht man eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes oder einzelner Organfunktionen durch rasch wachsende Tumore, die klinisch ein sofortiges und intensives Ansprechen erfordern. Diese sind zum einen durch eine zentrale Tumorlokalisation und -ausbreitung charakterisiert mit Ausbildung von z. B. eines

Vena-cava-Kompressionssyndrom, einer Bronchusobstruktion oder einer Perikardtamponade und können auch mit einer akuten Lebensgefährdung einhergehen. Zum anderen zeichnet sie auch ein rasches Tumorwachstum mit rapider Ausbildung der oben genannten tumorbedingten Symptome aus. Da es sich um keine konsensuelle Definition handelt, ist die klinische Beurteilung aus Sicht des behandelnden Onkologen von zentraler Bedeutung (55).

Die Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC (sowohl plattenepithelial als auch nicht-plattenepithelial) ohne Treibermutationen (z. B. EGFR oder ALK) oder unbekanntem Mutationsstatus im Stadium IV wird sowohl von der S3-Leitlinie als auch anderer nationaler Leitlinien anhand der Tumor PD-L1-Expression getroffen (2, 5). So soll nun up-front – parallel zu den molekularpathologischen Untersuchungen der Tumorproben von therapienaiven Patienten im Stadium IV – auch eine immunhistologische Untersuchung auf PD-L1-Expression durchgeführt werden (5). Dabei wird für Patienten, deren Tumorzellen einen PD-L1 TPS ≥ 50 % aufweisen, eine Pembrolizumab-Monotherapie als Standardtherapie empfohlen (2, 5). Dies schließt Patienten mit Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Leistungsstatus 0 – 2 ein, analog zum Beschluss zu Pembrolizumab vom 03.08.2017 (26). Hier hat Pembrolizumab den vorherigen Standard für Patienten mit ECOG 0 – 2, eine platinbasierte Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum, abgelöst. Bei Patienten mit einer PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) wird weiterhin eine Chemotherapie aus Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Docetaxel, Paclitaxel, Pemetrexed[5], Gemcitabin oder eine andere platinbasierte Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab empfohlen (5). Carboplatin verfügt in Deutschland für die Therapie des NSCLC in der Erstlinie nur in Kombination mit nab-Paclitaxel über eine Zulassung, wird aber von der S3-Leitlinie sowie der Leitlinie der DGHO auch in anderen Kombinationen empfohlen (2, 5). Entsprechend liegt eine Verordnungsfähigkeit gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) vom 21.11.2006, letzte Änderung in Kraft getreten am 05.01.2019, für die Erstlinientherapie des NSCLC vor (56). Demnach ist Carboplatin in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Chemotherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich laut Anlage VI zum Abschnitt K im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren.

Entsprechend der Leitlinie der DGHO soll sich die Wahl der Substanz nach Allgemeinzustand (z. B. ECOG-Leistungsstatus), Alter und Komorbiditäten richten (2). Auch die S3-Leitlinie gibt an, dass bei erwarteten Komplikationen mit Cisplatin oder auch nach Patientenwunsch (aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen) Kombinationen mit Carboplatin bevorzugt werden können. Allgemein wird Carboplatin als die besser verträgliche Substanz im Vergleich zu Cisplatin beschrieben. Außerdem spielen für den Versorgungsalltag in

[5] Pemetrexed ist ausschließlich für die nicht-plattenepitheliale Histologie indiziert.

Deutschland Carboplatin-basierte Chemotherapien grundsätzlich eine wichtige Rolle; so wird in Deutschland eine Carboplatin-basierte Chemotherapie bei ca. 39 – 56 % der Erstlinienpatienten mit fortgeschrittenem NSCLC eingesetzt (27, 57-59). Eine Cisplatin-basierte Chemotherapie wird demnach im Versorgungsalltag nur bei 13 – 36 % der Patienten angewandt (57-59). Die aktuellen Daten des CRISP-Registers liegen getrennt nach Histologie vor und zeigen, dass unter den Patienten mit fortgeschrittenem plattenepithelialen NSCLC 49,6 % der Patienten im palliativen Setting in der Erstlinie eine Carboplatin-basierte Chemotherapie erhielten, im Vergleich hierzu war der Anteil der Patienten, die eine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhielten, mit 12,7 % deutlich niedriger (27). Mit Cisplatin behandelte Patienten sind generell jünger, haben einen besseren Allgemeinzustand und weisen weniger Komorbiditäten auf. Außerdem konnte in einer prospektiven Beobachtungsstudie kein Unterschied hinsichtlich des Erfolgs der Therapie oder der Lebensqualität zwischen der Behandlung mit Carboplatin vs. Cisplatin festgestellt werden (59). Zusammengefasst wird Carboplatin gemäß den Leitlinien bei älteren Patienten, Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand oder je nach vorhandenen Komorbiditäten sowie nach Patientenpräferenz verabreicht. Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen orientieren (2, 5).

Das Ansprechen auf eine Erstlinientherapie ist in den fortgeschrittenen Stadien generell von kurzer Dauer und bereits nach vier bis sechs Monaten tritt häufig ein Fortschreiten der Erkrankung ein (60). Die mediane Gesamtüberlebenszeit unter der Gabe einer platinbasierten Chemotherapie vor Einführung von Pembrolizumab beträgt lediglich ca. acht bis zehn Monate (61-66).

Weiterhin ist Bevacizumab zugelassen, konnte aber im Anwendungsgebiet keinen Gesamtüberlebensvorteil in den Studien bzw. Metaanalysen zeigen (67, 68).

Mit der Zulassung von Pembrolizumab als Monotherapie für erwachsene Patienten mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) in der Erstlinienbehandlung steht zudem für diese Patientenpopulation eine im Vergleich zum Therapiestandard (platinbasierte Chemotherapie [Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum] (56)) wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Aktualisierte Daten zeigen, dass das Gesamtüberleben nach zwölf Monaten unter Pembrolizumab 70,3 %, unter Chemotherapie dagegen nur 54,8 % betrug. Auch das mediane Gesamtüberleben war unter Pembrolizumab mit 30 Monaten erhöht, während Patienten unter Chemotherapie nur ein medianes Gesamtüberleben von 14,2 Monaten aufwiesen. Während der Studie konnten Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden und einen Progress erlitten, zu einer Therapie mit Pembrolizumab wechseln. Die Switchrate im Vergleichsarm betrug ca. 62 %. Pembrolizumab zeigte diesen Überlebensvorteil trotz dieses großen Anteils an Patienten, die von Chemotherapie auf Pembrolizumab wechselten und der damit einhergehenden Verzerrung zuungunsten von Pembrolizumab. Die Behandlung mit Pembrolizumab alleine stellt somit bereits die überlegenere Therapieoption im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie dar (69). Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie war Gegenstand des Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274

(70). Trotz einer Vielzahl von Studien in der Erstlinie ist bisher kein weiteres Immunonkologikum als Monotherapie für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC zugelassen.

Im klinischen Alltag standen somit bisher zwei verschiedene Wirkansätze für die Behandlung von Patienten mit plattenepithelialem metastasierenden NSCLC in der Erstlinie zur Verfügung:

I) Für erwachsene Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50% Pembrolizumab als Monotherapie und

II) bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) eine platinbasierte Chemotherapie.

Für detailliertere Ausführungen zu den gegenwärtigen in Deutschland zugelassenen Therapieoptionen für Patienten ohne Vorbehandlung für das metastasierende NSCLC siehe Modul 2.

Somit besteht insbesondere für nicht vorbehandelte NSCLC-Patienten mit TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) – für die die Monotherapie ja bisher nicht zugelassen ist – weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen und verbesserten Therapieoptionen, deren Prognose mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von ca. acht bis zehn Monaten bisher äußerst ungünstig ist.

Im Idealfall erfüllt die neue Therapie die folgenden Erwartungen: Verlängerung der Überlebenszeit, Verbesserung der Krankheitssymptomatik (Morbidität) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ein akzeptables Nebenwirkungsprofil sowie ein spezifischer Einsatz durch Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über klinische Parameter sowie einen prädiktiven Biomarker. Zudem besteht für Patienten mit hohem Remissionsdruck (siehe Abschnitt 3.2.2) die Notwendigkeit für eine rasche remissionsinduzierende Therapie.

Mit Pembrolizumab können alle zuvor genannten Erwartungen an ein Therapeutikum für den Einsatz in der Erstlinie bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem NSCLC (Stadium IV) erfüllt werden. Für Patienten mit plattenepithelialem NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50% kann der Arzt patientenindividuell Pembrolizumab als Monotherapie einsetzen oder in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel. Letzteres insbesondere auch in der patientenindividuellen Abwägung hinsichtlich der Notwendigkeit einer remissionsinduzierenden Kombinationstherapie. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel steht zudem erstmals eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung, um Patienten ohne Vorbehandlung mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit plattenepithelialer Histologie zielgerichtet zu behandeln. Die effektive Therapie eröffnet eine innovative Möglichkeit, um den Tumor zu behandeln. Die Therapie wirkt rasch und die Überlebenszeit kann signifikant verlängert

werden – bei gleichzeitiger Verbesserung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Für nicht vorbehandelte Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und PD-L1 TPS ≥ 50 % steht neben Pembrolizumab als Monotherapie seit dem 04.09.2018 auch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie als weitere Alternative zur Verfügung (Kodierung B). Letztere ist zudem auch für Patienten mit nicht-plattenepithelialer Histologie und PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zugelassen.

Pembrolizumab ermöglicht somit allen Patienten mit metastasierendem NSCLC erstmalig unabhängig von der Histologie eine immunonkologische Therapieoption.

Für Patienten mit plattenepithelialer Histologie und PD-L1 TPS ≥ 50 % steht neben Pembrolizumab als Monotherapie nun auch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel neben der platinbasierten Chemotherapie zur Verfügung (Kodierung C). Aus heutiger Sicht bietet die neue Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für Tumoren mit TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) erstmals eine zugelassene immunonkologische Therapieoption neben der platinbasierten Chemotherapie für Patienten mit plattenepithelialer Histologie. Indem Pembrolizumab die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor verstärkt, können auch diese Patienten nun von einer zielgerichteten, wirksamen Therapie profitieren. Die der Zulassung zugrunde liegenden Daten belegen, dass die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei erwachsenen Patienten eine im Vergleich zu platinbasierter Chemotherapie wirksamere und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption für die Erstlinientherapie bei metastasierendem plattenepithelialen NSCLC darstellt. Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein signifikanter Vorteil bei insgesamt guter Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab in der Zulassungsstudie KEYNOTE 407: Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,9 Monate unter der Kombination mit Pembrolizumab und 11,3 Monate unter der Kombinationschemotherapie ohne Pembrolizumab. Unter der Kombination mit Pembrolizumab verstarben bis zum Zeitpunkt der finalen Analyse 85 (30,6%) von 278 Patienten, im Chemotherapie-Arm dagegen 120 (42,7%) von 281 Patienten (21). Das Hazard Ratio (HR) beträgt 0,64 (95%-Konfidenzintervall [KI] [0,49 – 0,85]) und entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 36 % zugunsten der Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel sowohl gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie mit Paclitaxel als auch mit nab-Paclitaxel (21). Eine signifikante Verbesserung konnte auch beim Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung für die Pembrolizumab-Kombinationschemotherapie (HR [95%-KI] = 0,56 [0,45; 0,70]) beobachtet werden. Zudem ergab sich ein signifikanter Unterschied in der objektiven Ansprechrate (Risikodifferenz [RD] [95%-KI] = 0,19 [0,11 – 0,27]; verblindete, unabhängige Beurteilung), die mediane Dauer des Ansprechens betrug 7,7 Monate im Pembrolizumab-Kombinations-Arm und 4,8 Monate im Chemotherapie-Arm. Des Weiteren zeigt eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder

Paclitaxel oder nab-Paclitaxel keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber platinbasierter Chemotherapie ohne Pembrolizumab bei der Gesamtheit Unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko [RR] [95%-KI] = 1,00 [0,98; 1,03]), bzw. bei Schweren unerwünschten Ereignissen (Grad 3-5) (RR [95%-KI] = 1,02 [0,92; 1,14]). Das Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen ist konsistent zu den Ergebnissen bisheriger klinischer Studien, die Pembrolizumab als Monotherapie untersuchten, sowie dem bekannten Nebenwirkungsspektrum einer platinbasierten Chemotherapie. Hier ist insbesondere hervorzuheben, dass die Studie auch aggressive Tumorformen umfasste – 7,2 - 8,5 % der Patienten hatten Gehirnmetastasen – , die bei dieser Erkrankung u. a. durch eine Anzahl von drei oder mehr Metastasenlokalisationen sowie Lebermetastasen gekennzeichnet sind (21). Die überzeugenden Ergebnisse dieser Studie waren die Grundlage für die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel bei Patienten mit NSCLC mit plattenepithelialer Histologie.

Durch diese neue Behandlungsoption, die das Gesamtüberleben statistisch signifikant verlängert, profitieren betroffene Patienten. Durch den raschen Wirkungseintritt im Sinne eines Ansprechens bei gleichzeitiger Verbesserung der Krankheitssymptomatik, der Dauer des Ansprechens, des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gewinnen die Patienten wertvolle Lebenszeit. Damit stellt die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eine wirksame und im Allgemeinen gut verträgliche Therapieoption dar (21). Dieser hohe Stellenwert für Pembrolizumab kann auch unabhängig von der Tumorhistologie bestätigt werden sowie für alle Formen der PD-L1 Expression (Kodierung B) (49). Die bereits erfolgte Aufnahme von Pembrolizumab in die S3-Leitlinie der AWMF und ergänzend auch als Kombinationstherapie in die aktualisierte Leitlinie der DGHO für die Erstlinie des metastasierenden NSCLC unabhängig von der Histologie (plattenepithelial vs. nicht-plattenepithelial) deutet auf Pembrolizumab als neuen Therapiestandard hin (2, 5).

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.

Das RKI prognostiziert für das Lungenkarzinom im Allgemeinen in Deutschland für das Jahr 2018 eine Inzidenz von 22.000 Frauen und 33.700 Männern (12). In Tabelle 3-4 sind die

wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33 und C34

	2013		**2014**		**Prognose für 2018**	
	Männer	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**
Inzidenz						
Neuerkrankungen	35.310	19.200	34.560	19.280	33.700	22.000
Rohe Erkrankungsrate	89,5	46,6	87,1	46,7	83,7	52,9
Standardisierte Erkrankungsrate[a,b]	59,6	29,1	57,3	29	53,1	31,8
Mittleres Erkrankungsalter[c]	70	69	70	69	n. v.	n. v.
Mortalität						
Sterbefälle	29.708	15.140	29.560	15.524	29.378	15.881
Rohe Sterberate	75,3	36,8	74,5	37,6	73,1	38,3
Standardisierte Sterberate[a,b]	48,8	21,7	47,6	21,7	46,6	22,1
Mittleres Sterbealter[c]	72	71	72	71	72	71
Prävalenz und Überlebensraten				**5 Jahre**		**10 Jahre**
Prävalenz			49.400	32.100	67.800	43.600
Absolute Überlebensrate (2013-2014)[d]			13 (12-15)	18 (17-21)	8 (7-10)	12 (11-14)
Relative Überlebensrate (2013-2014)[d]			15 (14-18)	20 (18-23)	11 (9-14)	16 (14-19)

a: Je 100.000 Personen
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
c: Median
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

n. v.: Nicht verfügbar

Quelle: Modifiziert nach (12)

Hierbei ist zu beachten, dass die RKI-Daten neben dem Lungenkarzinom (C34) auch maligne tracheale Neoplasien (C33) umfassen. Allerdings können nur 0,1 % der Lungenkarzinom-Patienten der ICD-10 Kodierung C33 zugeteilt werden. Weiterhin sind auch sämtliche Formen des Lungenkarzinoms, also auch kleinzellige Formen (SCLC) enthalten. Auf letzteres entfallen nach Angaben des RKI ca. 20 % aller Patienten mit Lungenkarzinom (12). Wenn nicht anders angegeben, werden im Folgenden epidemiologische Zahlen zu C34 berichtet. Daten hierzu wurden einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI entnommen, welches eine spezifischere Auswertung der epidemiologischen Daten

ermöglicht (71). Epidemiologische Daten zum metastasierenden NSCLC (Stadium IV) liegen bundesweit für Deutschland nicht vor.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Über alle Unterformen des Lungenkarzinoms hinweg ist das Lungenkarzinom bei Männern die zweithäufigste und bei Frauen die dritthäufigste Krebsneuerkrankung in Deutschland (12). Der Datenbankabfrage beim ZfKD ist zu entnehmen, dass die Zahl der Neuerkrankungen für beide Geschlechter zusammen im Jahr 2014 bei 53.762 lag, bei den Männern waren es 34.509 und den Frauen 19.253 (71). Dies entspricht einer jährlichen rohen Erkrankungsrate von 86,9 Fällen pro 100.000 Personen bei den Männern und 46,6 Fällen pro 100.000 Personen bei den Frauen (71).

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden der Neuerkrankungsraten gibt es auch altersspezifische Unterschiede. Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen an (siehe Abbildung 2). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate lag im Jahr 2014 bei 57,2 Fällen pro 100.00 Personen bei Männern und bei 28,9 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen (71). Da minderjährige Patienten nur einen Anteil von 0,01 % (0 – 19 Jahre) innerhalb der Erkrankung ausmachen, wird bei der weiteren Ableitung der Zielpopulation nicht weiter auf die Beschränkung des Anwendungsgebietes auf ausschließlich erwachsene Patienten eingegangen.

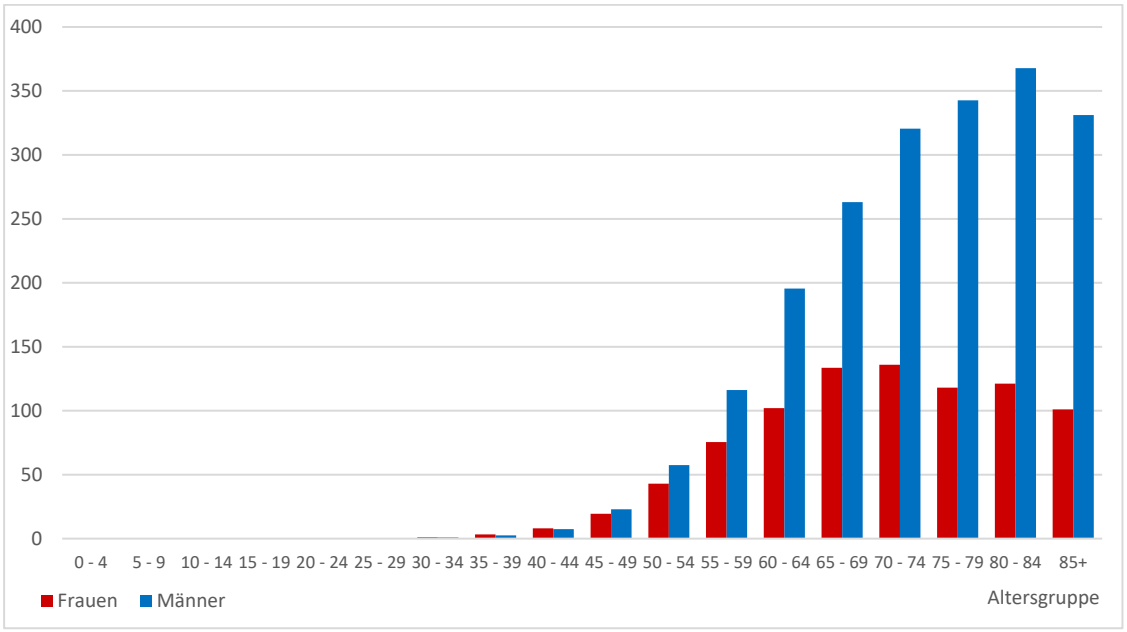

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2014.
Quelle: (71)

Lungenkrebs ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. Für die Jahre 2013 – 2014 liegen die relativen altersstandardisierten 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit Lungenkarzinom bei 20 % und für Männer bei 16 %. Die rohe Sterberate lag im Jahr 2015 bei

den Männern bei 73,1 Fällen pro 100.000 Personen sowie 38,2 Fällen pro 100.000 bei den Frauen (71).

Anzahl der Patienten mit NSCLC

Das NSCLC ist eine Unterform des Lungenkarzinoms. Die Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e. V. (ADT/KoQK) beinhaltet Daten von 33 klinischen Krebsregistern (KKR) aus zehn Bundesländern und ist die umfassendste Auswertung deutscher KKR. Die aktuelle Auswertung dieses Registers für die Jahre 2002 - 2011 beinhaltet ca. 160.000 Lungenkarzinom-Patienten (25). Weitere Daten können dem Tumorregister München (TRM) entnommen werden, welches seine Daten aus Patienteninformationen von Kliniken und Ärzten aus ganz Oberbayern sowie der Stadt und dem Landkreis Landshut bezieht und dabei ca. 33.000 Lungenkarzinom-Patienten umfasst (Stand: 21.08.2018) (23, 24). Der Anteil an NSCLC-Patienten aus diesen beiden Quellen liegt bei 81,5 % (Mittelwert).

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33 – C34) für das Jahr 2014 beträgt für Männer 49.400 und für Frauen 32.100 (siehe Tabelle 3-4). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 81.500. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31.12.2014) lebenden Personen, die innerhalb der fünf Jahre zuvor neu an einem Tumor erkrankt sind.

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 das Lungenkarzinom im Allgemeinen der nächsten fünf Jahre (2019 – 2024) wird zunächst auf Basis der vom ZfKD ermittelten Daten für die Jahre 2010 – 2014 (Tabelle 3-5) die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33 – C34) für die Jahre 2019 – 2024 geschätzt. Anschließend wird anhand dieser Annahmen die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2019 – 2024 berechnet (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom (ICD-10 C33-C34)

	2010	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**
Rohe Inzidenzrate Frauen	41,9	43,7	44,8	46,6	46,6
Rohe Inzidenzrate Männer	89,3	91,2	88,9	89,3	86,9
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Frauen	68,7	71,0	73,0	76,2	77,6
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Männer	126,6	126,1	124,4	126,6	124,1

Quelle: (71)

Schätzung der rohen Inzidenzrate- und 5-Jahres-Prävalenz 2019 – 2024

Frauen

Bei den Frauen kann in den Jahren 2010 – 2014 ein Anstieg der rohen Inzidenzrate sowie der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet werden (siehe Tabelle 3-5, (71)). Es wird davon ausgegangen, dass es auch in den nächsten Jahren zu einer vergleichbaren Steigerung der Raten kommt. Daher wird die rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz anhand der verfügbaren Daten der Jahre 2010 – 2014 mittels linearer Regression auf die Jahre 2019 – 2024 extrapoliert.

Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt (72):

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 1{,}23x\text{-}2.430$; ($R^2 = 0{,}9416$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = 2{,}3x\text{-}4.554{,}3$; ($R^2 = 0{,}9899$)

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 Angaben zur rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz der Frauen für die Jahre 2019 – 2024 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.

Männer

Da die rohen Inzidenzraten in den Jahren 2010 – 2014 nur geringfügige Schwankungen aufweisen (siehe Tabelle 3-5, (71)), wird für die Schätzung der Inzidenzrate des Lungenkarzinoms bei den Männern vereinfachend die vom ZfKD für das Jahr 2014 ermittelte rohe Inzidenzrate von 86,9 je 100.000 Personen als konstant angenommen. Auch die rohen 5-Jahres-Prävalenzen für Männer (ICD-10 C33 – C34) unterlagen in den Jahren 2010 – 2014 nur geringen Schwankungen (siehe Tabelle 3-5), sie betrug im Jahr 2014 124,1 pro 100.000 Einwohner in Deutschland (71). Es wird vereinfachend für die Berechnung der Jahre 2019 - 2024 die aktuellste rohe 5-Jahres-Prävalenz aus dem Jahr 2014 als konstant angenommen. Im Allgemeinen kann für die konstant angenommenen Werte nicht ausgeschlossen werden, dass diese Raten geringfügig ansteigen oder abfallen.

Berechnung der Inzidenz und Prävalenz (Fallzahlen) 2019 – 2024 für Patienten mit metastasierendem NSCLC

Für die Berechnung der Inzidenz und der Prävalenz für die kommenden fünf Jahre 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 multipliziert. Dabei wird mit der Variante 1 (G1-L1-W1) gerechnet (73). Der Anteil an Patienten mit NSCLC an der Gesamtheit aller Patienten mit Lungenkarzinom wird mit 81,5 % angenommen (23-25). Von den Patienten mit NSCLC befinden sich 48,1 % der Patienten im Stadium IV (24, 25, 74).

Die geschätzte Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019 – 2024 kann Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 entnommen werden.

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz des metastasierenden NSCLC

Jahr	**Frauen[a]**	**Männer[a,b]**	**Gesamt[a]**
2019	8.662	13.690	22.352
2020	8.848	13.678	22.526
2021	9.027	13.655	22.682
2022	9.205	13.629	22.834
2023	9.380	13.601	22.981
2024	9.553	13.570	23.122

Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den genannten Quellen.
a: Die Berechnung der Anteile der Patienten mit metastasierendem NSCLC erfolgte mit ungerundeten Werten.
b: Die vorausberechnete Inzidenz der Männer nimmt in den nächsten Jahren ab, da von einer konstanten Inzidenzrate ausgegangen wird und die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter der Annahme G1-L1-W1 eine Abnahme der deutschen Bevölkerung prognostiziert.

G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 100.000; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (24, 25, 71, 73, 74)

Tabelle 3-7: Prognose der Prävalenz des metastasierenden NSCLC

Jahr	**Frauen**[a]	**Männer**[a,b]	**Gesamt**[a]
2019	14.510	19.550	34.060
2020	14.860	19.534	34.394
2021	15.199	19.500	34.699
2022	15.535	19.463	34.998
2023	15.867	19.423	35.290
2024	16.194	19.379	35.573

Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den genannten Quellen.
a: Die Berechnung der Anteile der Patienten mit metastasierendem NSCLC erfolgte mit ungerundeten Werten.
b: Die vorausberechnete Prävalenz der Männer nimmt in den nächsten Jahren ab, da von einer konstanten Inzidenzrate ausgegangen wird und die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter der Annahme G1-L1-W1 eine Abnahme der deutschen Bevölkerung prognostiziert.

G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,8/Mädchen 88,8 Jahre, Langfristiger Wanderungssaldo 100.000; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Quelle: (24, 25, 71, 73, 74)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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	2.966 – 3.090	2.547 – 2.654
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	857 – 893	736 – 767
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	2.109 – 2.197	1.811 – 1.887
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel umfasst erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen erfolgt analog des in den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab in der Erstlinie verfolgten Ansatzes (26). Zusätzliche Rechenschritte zur Einschränkung auf die Zielpopulation wurden bei Bedarf eingefügt[6]. Eine orientierende Literatursuche ergab seither keine Anhaltspunkte, die nahelegen, dass sich hinsichtlich der Anzahl der Patienten relevante Änderungen ergeben.

Für die Anzahl der deutschen Patienten mit Lungenkarzinom wird demnach nur die Inzidenz für 2019 (56.979 Patienten) als Grundlage für die Berechnungen herangezogen, da es sich hier um Patienten in Erstlinientherapie handelt und es damit unwahrscheinlich ist, dass die prävalenten Patienten der Vorjahre noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben. Die 56.979 Patienten ergeben sich aus der Summe der prognostizierten weiblichen Bevölkerung für 2019 multipliziert mit der zuvor geschätzten Inzidenzrate der Frauen mittels

[6] Die Berechnung aller einzelnen Rechenschritte erfolgte mit ungerundeten Werten. Die im Fließtext dargestellten Zahlen der einzelnen Berechnungsschritte wurden zur besseren Übersichtlichkeit gerundet angegeben.

Regressionsgleichung (siehe Schätzung der rohen Inzidenzrate- und 5-Jahres-Prävalenz 2019 – 2024), und der prognostizierten männlichen Bevölkerung multipliziert mit der als stabil angenommen Inzidenzrate von 2014 (71, 73).

1. Der Anteil der Lungenkrebspatienten mit NSCLC liegt bei 81,5 % (46.438 Patienten) (23-25).
2. Davon befinden sich 48,1 % der NSCLC-Patienten im Stadium IV (22.352 Patienten) (24, 25, 74).
3. Eine Erstlinientherapie wird in 76,9 – 78,5 % der Fälle durchgeführt (17.189 – 17.546 Patienten) (26).
4. Der Anteil der EGFR-negativen Patienten liegt bei 95,1 %. Dementsprechend sind 842 – 860 Patienten EGFR-positiv* (26).
5. Der Anteil der ALK-negativen Patienten liegt bei 96,1 – 98 %. Dementsprechend sind 351 – 670 Patienten ALK-positiv* (26).
6. Die EGFR-/ALK-positiven Patienten werden jeweils von den Patienten aus Rechenschritt 3 subtrahiert (15.676 – 16.336 Patienten).[7]
7. Aufteilung der Patienten anhand der Tumor PD-L1 Expression in Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % und TPS < 50 %: Die in der für das hier vorliegende Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 407 eingeschlossenen Patienten wiesen einen ähnlichen Anteil an PD-L1-exprimierenden Tumoren mit TPS ≥ 50 % bzw. TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) zur Zulassungsstudie KEYNOTE 024 zu Pembrolizumab als Monotherapie in der Erstlinie auf (75, 76). Aus Konsistenzgründen werden für die Aufteilung der Patienten anhand der Tumor PD-L1-Expression in Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % und TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) daher die in den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab in der Erstlinie herangezogenen Daten der KEYNOTE 024 verwendet (26).
    a. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) beträgt 28,9 % (4.530 – 4.721 Patienten) (76).
    b. Der Anteil der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 % inkl. Nicht-Exprimierer) beträgt 71,1 % (11.146 - 11.615 Patienten) (76).

[7] Gemäß dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen zu Pembrolizumab in der Erstlinie wird für die Ableitung der Zielpopulation ein Anteil an ALK-negativen Patienten von 96,1 – 98 % betrachtet. Bezogen auf die Anzahl der Patienten in der Erstlinientherapie aus Schritt 3 sind demnach 16.519 – 17.195 Patienten ALK-negativ. Im Umkehrschluss sind 670 Patienten gemäß der Referenz zur Untergrenze und 351 Patienten gemäß der Referenz zur Obergrenze ALK-positiv.
Daher wird analog des in den Tragenden Gründen des G-BA-Beschlusses zu Pembrolizumab in der Erstlinie verfolgten Ansatzes der größere Anteil an Patienten von 98 % (351 Patienten) von der Untergrenze und der Anteil von 96,1 % (670 Patienten) von der Obergrenze der Patienten in der Erstlinientherapie aus Schritt 3 abgezogen.

8. Für die Ableitung des Anteils an Patienten mit plattenepithelialem Karzinom in Deutschland wird auf drei aktuelle Arbeiten zurückgegriffen (CRISP-Register 2018, Schuette et al. 2015 und De Castro et al. 2017). Demnach liegt der Anteil des plattenepithelialen NSCLC im Stadium IV bei ca. 18,9 % (16,0 - 21,4 %) (27-29).
    a. Der Anteil der Patienten mit plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) in der Erstlinientherapie beträgt demnach 857 - 893 Patienten.
    b. Der Anteil der Patienten mit plattenepithelialem NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 % inkl. Nicht-Exprimierer) in der Erstlinientherapie beträgt demnach 2.109 -2.197 Patienten.
9. Unter Berücksichtigung eines Anteils der erwachsenen Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) von 85,9 % ergeben sich (77-79):
    a. Für das plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) in der Erstlinientherapie 736 – 767 Patienten.
    b. Für das plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS < 50 % inkl. Nicht-Exprimierer) in der Erstlinientherapie 1.811 – 1.887 Patienten.

* EGFR-/ALK-positive Tumoren sind in der Regel nicht-plattenepithelialer Genese, (siehe 3.2.1) und sind hier der Vollständigkeit halber über die Modulkennungen hinweg separat geführt. Auswertungen des CRISP-Registers deutscher Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC zeigen, dass lediglich 4,3 % der EGFR-positiven und 1,4 % der ALK-positiven Patienten eine plattenepitheliale Histologie aufweisen (35). Auch das Network Genomic Medicine Lung Cancer an der Universität Köln bestätigt die niedrigen Anteile und geht konkret von einem Anteil an EGFR-Mutationen beim plattenepithelialen NSCLC von 1 %, und an einem Anteil an ALK-positiven Patienten von < 1 % aus (34).

Aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Datenlage in der Zielpopulation in Deutschland, sind sowohl eine Über- als auch eine Unterschätzung der Patientenzahlen möglich.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem NSCLC in der Erstlinienbehandlung		
	Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	-[a]	736 – 767
	Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	erheblich	1.811 – 1.887

a: Kann in der patientenindividuellen Abwägung eine relevante Therapieoption sein.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und einem PD-L1 TPS ≥ 50 % in der Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel konnte eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der zVT Pembrolizumab Monotherapie gezeigt werden. Ein additiver Effekt der Nebenwirkung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie kann sich auf diese Population möglicherweise negativ auswirken. Insbesondere auch für Patienten mit hohem Remissionsdruck unter akuter Lebensgefährdung stellt die remissionsinduzierende Kombinationstherapie eine relevante Therapieoption dar. Dieser erhöhte Remissionsdruck kann grundsätzlich bei allen Patienten auftreten. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel stellt somit in der patientenindividuellen Abwägung bei Patienten mit plattenepithelialem metastasierenden NSCLC PD-L1 TPS ≥ 50 % eine relevante Behandlungsalternative zur zVT Pembrolizumab Monotherapie dar. Für erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC und einem PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel konnte eine große Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie Verbesserungen hinsichtlich der Morbidität, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine deutliche Verringerung von Schweren unerwünschten Ereignissen für Patienten festgestellt werden. Es zeigte sich eine klare Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT für alle Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer). Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4C 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)“ sowie die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie (DKG, DKH, AWMF) (5) herangezogen. Zusätzlich wurden Angaben entnommen aus Fachbüchern, Sekundärliteratur und dort zitierten Quellen.

Zur Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufes sowie der Prognose des Lungenkarzinoms wurde die aktuelle Auswertung des RKI (12) verwendet.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz stützen sich auf die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 (12). Die Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre basiert auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (71) und wurde mit der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (73).

Die Herleitung der Anzahl der Patienten bzw. die Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen erfolgte analog des in den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab in der Monotherapie verfolgten Ansatzes (26). Es wurde zusätzlich eine orientierende Suche durchgeführt, die allerdings keine Anhaltspunkte lieferte, so dass sich seither hinsichtlich der Anzahl der Patienten keine relevanten Änderungen

ergeben haben. Zur Ermittlung des Anteils von plattenepithelialen NSCLC wurde das CRISP-Register (27) herangezogen und zudem eine orientierende Literatursuche (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) durchgeführt und relevante Publikationen an den entsprechenden Stellen referenziert.

Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der erwachsenen Patienten in der GKV Kennzahlen der GKV vom Juni 2018 herangezogen sowie Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland am 30.06.2018 (basierend auf dem Zensus 2011) und der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für die Altersstruktur für 2018 (77-79).

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

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Abschnitt 3.2.4 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4C 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, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (C30-C39). 2019. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c30-c39.htm. [Zugriff am: 14.01.2019]
4. Wolf M, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Griesinger F, Hilbe W, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) - Stand: April 2017. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 15.01.2019]
5. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Langversion 1.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – Februar 2018. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-

onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/LL_Lungenkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
6. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer research. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
8. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. Journal of Clinical Investigation. 2007;117(5):1137-46.
9. 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.
10. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(4):847-56.
11. 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.
12. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 14.01.2019]
13. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. 2016. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Zugriff am: 14.01.2019]
14. 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.
15. Cuyun Carter G, Barrett AM, Kaye JA, Liepa AM, Winfree KB, John WJ. A comprehensive review of nongenetic prognostic and predictive factors influencing the heterogeneity of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer. Cancer Manag Res. 2014;6:437-49. Epub 2014/11/05.
16. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
17. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(7):990-1003. Epub 2015/07/03.
18. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(12):1675-84. Epub 2015/12/29.
19. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. Journal

of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2015;10(11):1515-22. Epub 2015/11/05.
20. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2016;11(1):39-51. Epub 2016/01/15.
21. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018. Epub 2018/10/04.
22. 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.
23. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Kleinzell. BC. Survival. Stand: 9. August 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34s_G-ICD-10-C33-C34-Kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 18.01.2019]
24. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Stand: 9. August 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. [Zugriff am: 18.01.2019]
25. ADT und KoQK. Versorgungssituation beim Lungenkarzinom in Deutschland (2002–2011). 2014. Verfügbar unter: 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: 14.01.2019]
26. 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 3. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]
27. Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). Interim Analysis. 2018.
28. de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIvOTAL study. European journal of cancer care. 2017;26(6). Epub 2017/07/28.
29. Schuette W, Schirmacher P, Eberhardt WE, Fischer JR, von der Schulenburg JM, Mezger J, 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.
30. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba, II, Hirsch FR, 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.
31. Shih AJ, Telesco SE, Radhakrishnan R. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. Cancers. 2011;3(1):1195-231.
32. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. Onkologie. 2013;36(9):510-8.
33. Roh MS. Molecular pathology of lung cancer: current status and future directions. Tuberculosis and respiratory diseases. 2014;77(2):49-54.
34. Lung Cancer Group Cologne. Treibermutationen. Letzte Änderung: 10. August 2018. Verfügbar unter: https://lungcancergroup.de/molekularpathologie/treibermutationen/. [Zugriff am: 27.11.2018]
35. Griesinger F, Eberhardt WEE, Nusch A, Reiser M, Bernhardt C, Marschner N, et al. Testing for and frequency of molecular alterations in patients with advanced NSCLC in Germany. Results from the prospective German Registry CRISP (AIO-TRK-0315). ESMO congress, Munich 19 - 23 October 2018;1428P.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-249. Pembrolizumab. Stand: 30. Januar 2019.
37. de Langen AJ, Smit EF. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. Therapeutic advances in medical oncology. 2017;9(1):46-58. Epub 2017/02/17.
38. Rossi G, Jocolle G, Conti A, Tiseo M, Zito Marino F, Donati G, et al. Detection of ROS1 rearrangement in non-small cell lung cancer: current and future perspectives. Lung Cancer (Auckland, NZ). 2017;8:45-55. Epub 2017/07/26.
39. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29(10):1165-72. Epub 2016/07/09.
40. Scheel AH, Baenfer G, Baretton G, Dietel M, Diezko R, Henkel T, et al. Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. Histopathology. 2018;72(3):449-59. Epub 2017/08/30.
41. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2017;12(2):208-22. Epub 2016/12/04.
42. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, Beasley MB, Borczuk AC, Botling J, et al. PD-L1 immunohistochemistry comparability study in real-life clinical samples: results of Blueprint phase 2 project. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2018. Epub 2018/05/26.
43. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Prädiktive PD-L1-Immunhistochemie beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom: Aktueller Stand und Erfahrungen der ersten deutschen Harmonisierungsstudie. Der Pathologe. 2016;37(6):557-67. Epub 2016/10/28.
44. Weichert W, Schwamborn K, Scheel A, Büttner R, Schildhaus H, Boxberg M, et al. QuIP-Ringversuch zur PD-L1 Expressionsbestimmung in nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). 2017.

45. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP®). Zertifizierte Institute. 2018. Verfügbar unter: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map. [Zugriff am: 16.01.2019]
46. Aggarwal C, Rodríguez Abreu D, Felip E, Carcereny E, Gottfried M, Wehler T, et al. Prevalence of PD-L1 Expression in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer Screened for Enrollment in KEYNOTE-001, -010, and -024; Presented at the ESMO 2016 Meeting. 2016.
47. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2015;372(21):2018-28.
48. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, Dariusz K, Chul Cho B, Castro G, et al. LBA4: Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD -L1 tumor proportion score (TPS) ≥ 1%: Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. Journal of Clinical Oncology. 2018;36(Supplement 18).
49. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018;378(22):2078-92. Epub 2018/04/17.
50. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.
51. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. The Lancet Oncology. 2016;17(11):1497-508. Epub 2016/10/18.
52. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csoszi T, Fulop A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2016;375(19):1823-33.
53. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2017;376(25):2415-26. Epub 2017/06/22.
54. 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.
55. Univ.-Prof. Dr. D. Ukena. Definition "Remissionsdruck" von Prof. Dr. med. Dieter Ukena, Gesundheit Nord, Klinikum Bremen-Ost, Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin. 2019.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf. [Zugriff am: 25.02.2019]
57. von Verschuer U, Schnell R, Tessen HW, Eggert J, Binninger A, Spring L, et al. Treatment, outcome and quality of life of 1239 patients with advanced non-small cell lung cancer - final results from the prospective German TLK cohort study. Lung cancer. 2017;112:216-24. Epub 2017/09/17.

58. Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung cancer. 2010;68(2):273-7.
59. Marschner N, von Verschuer U, Schnell R, Zahn MO, Eggert J, Binninger A, et al. Comparison of platinum agents cisplatin and carboplatin in routine treatment of advanced NSCLC: Results from prospective German TLK cohort study. Annals of Oncology. 2017;28(suppl_5):mdx380.071-mdx380.071.
60. 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.
61. Hoang T, Dahlberg SE, Schiller JH, Johnson DH. Does histology predict survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with platin-based chemotherapy? An analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. Lung cancer. 2013;81(1):47-52.
62. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. The New England journal of medicine. 2002;346(2):92-8.
63. Chen YM, Perng RP, Tsai CM, Whang-Peng J. A Phase II randomized study of paclitaxel plus carboplatin or cisplatin against chemo-naive inoperable non-small cell lung cancer in the elderly. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2006;1(2):141-5.
64. Ferry D, Billingham LJ, Jarrett HW, Dunlop D, Thompson J, Kumar M, et al. S85 British Thoracic Oncology Group Trial, BTOG2: Randomised phase III clinical trial of gemcitabine combined with cisplatin 50 mg/m^2 (GC50) vs cisplatin 80 mg/m^2 (GC80) vs carboplatin AUC 6 (GCb6) in advanced NSCLC. Thorax. 2011;66: A41.
65. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi MB, Mattioli R, Lippe P, Trivisonne R, et al. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung cancer. 2003;41(1):81-9.
66. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2002;13(10):1539-49.
67. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2010;21(9):1804-9. Epub 2010/02/13.
68. Lima AB, Macedo LT, Sasse AD. Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2011;6(8):e22681. Epub 2011/08/11.
69. Brahmer JR-A, D.; Robinson, A.; Hui, R.; Csőszi, T.; Fülöp, A.; Gottfried, M.; Peled, N.; Tafreshi, A.; Cuffe, S.; O'Brien, M.; Rao, S.; Hotta, K.; Riccio, A.; Yang, J.; Pietanza, M.C.; Reck, M. . Präsentation - Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy for Advanced NSCLC With PD-L1 TPS ≥50%. 2017.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]

71. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Lunge – Inzidenz, Mortalität, Prävalenz, Überleben. Stand: 29. November 2017. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 14.02.2019]
72. MSD SHARP & DOHME GMBH. Vorausberechnung Patientenzahlen metastasierendes NSCLC. 2019.
73. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsentwicklung bis 2060 – Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 15.01.2019]
74. Boch C, Kollmeier J, Roth A, Stephan-Falkenau S, Misch D, Gruning W, 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).
75. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 407 (P407V01MK3475): A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects. 2018.
76. MERCK SHARP & DOHME CORP. Whitehouse Station, NJ, USA. Studienbericht KEYNOTE 024 (P024V01MK3475): A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in First-Line Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2016.
77. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar-Dezember 2018. Stand: 7. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
78. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13th coordinated Population Projection for Germany – Age Structure 2018. 2015. Verfügbar unter: https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018&a=18,65&g. [Zugriff am: 25.01.2019]
79. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30. Juni 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 15.01.2019]

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 3-10 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 3-10: 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)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (1, 2). Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 4). nab-Paclitaxel: 3x pro 21-Tage-Zyklus (4).	Pembrolizumab: 17 Zyklen Carboplatin: 17 Zyklen nab-Paclitaxel: 17 Zyklen	Pembrolizumab: 1 Carboplatin: 1 nab-Paclitaxel: 3
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (1, 2). Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 5). Paclitaxel: 1x pro 21-Tage-Zyklus (6).	Pembrolizumab: 17 Zyklen Carboplatin: 17 Zyklen Paclitaxel: 17 Zyklen	Pembrolizumab: 1 Carboplatin: 1 Paclitaxel: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 1x pro 21-Tage-Zyklus (1, 2).	Pembrolizumab: 17 Zyklen	Pembrolizumab: 1
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7). Docetaxel: 1x pro 21-Tage-Zyklus (8).	Cisplatin: 17 Zyklen Docetaxel: 17 Zyklen	Cisplatin: 1 Docetaxel: 1
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7). Gemcitabin: 2x pro 21-Tage-Zyklus (9).	Cisplatin: 17 Zyklen Gemcitabin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1 Gemcitabin: 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7). Paclitaxel: 1x pro 21-Tage-Zyklus (6).	Cisplatin: 17 Zyklen Paclitaxel: 17 Zyklen	Cisplatin: 1 Paclitaxel: 1
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (7). Vinorelbin: 2x pro 21-Tage-Zyklus (10).	Cisplatin: 17 Zyklen Vinorelbin: 17 Zyklen	Cisplatin: 1 Vinorelbin: 2
Carboplatin[a] + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 5). Docetaxel: 1x pro 21-Tage-Zyklus (8).	Carboplatin: 17 Zyklen Docetaxel: 17 Zyklen	Carboplatin: 1 Docetaxel: 1
Carboplatin[a] + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 5). Gemcitabin: 2x pro 21-Tage-Zyklus (9).	Carboplatin: 17 Zyklen Gemcitabin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1 Gemcitabin: 2
Carboplatin[a] + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 5). Paclitaxel: 1x pro 21-Tage-Zyklus (6).	Carboplatin: 17 Zyklen Paclitaxel: 17 Zyklen	Carboplatin: 1 Paclitaxel: 1
Carboplatin[a] + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 5). Vinorelbin: 2x pro 21-Tage-Zyklus (10).	Carboplatin: 17 Zyklen Vinorelbin: 17 Zyklen	Carboplatin: 1 Vinorelbin: 2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 1x pro 21-Tage-Zyklus (3, 4). nab-Paclitaxel: 3x pro 21-Tage-Zyklus (4).	Carboplatin: 17 Zyklen nab-Paclitaxel: 17 Zyklen	Carboplatin: 1 nab-Paclitaxel: 3
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. a: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5). AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Für den günstigsten Hersteller von Carboplatin (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) ist zum Zeitpunkt der Dossiererstellung keine Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers für die Off-Label-Indikation vorhanden (5). Die im Abschnitt 3.3 gelisteten Carboplatin-basierten Therapieregime unterliegen jedoch nur teilweise der AM-RL, Anlage VI, Abschnitt K. Aus diesem Grund, und um die Kosten für Carboplatin übergreifend einheitlich darstellen zu können, wird für den gesamten Abschnitt 3.3 der zum Zeitpunkt der Kostenerstellung in der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2019) gelistete günstigste Hersteller (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) für die nachfolgenden Kostenberechnungen verwendet.

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist KEYTRUDA® (Pembrolizumab) in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt (1, 2). Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Carboplatin ist gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 30.01.2019 und der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig,

die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen (5, 11).

Für Carboplatin empfiehlt die Fachinformation von nab-Paclitaxel eine Dosis von AUC (Area Under The Curve) = 6 mg x min/ml (AUC 6). Carboplatin wird in der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus unmittelbar in Anschluss an nab-Paclitaxel verabreicht (4).

Nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist (4). Für nab-Paclitaxel wird eine Dosis von 100 mg/m² Körperoberfläche (KOF) empfohlen, welche als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht wird. Die Behandlung mit nab-Paclitaxel sollte dabei erst an Tag 1 eines Zyklus erfolgen, wenn die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/mm^3 und die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm^3 beträgt. Für jede folgende nab-Paclitaxel-Gabe muss die absolute Neutrophilenzahl ≥ 500 Zellen/mm^3 und die Thrombozytenzahl > 50.000 Zellen/mm^3 betragen; andernfalls ist die Behandlung mit nab-Paclitaxel solange auszusetzen bis sich das Blutbild entsprechend erholt hat (4).

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel

Wie bei der Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel wird Pembrolizumab in der Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion über 30 Minuten einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) gegeben. Eine Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Carboplatin ist gemäß der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 30.01.2019 und der Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen (5, 11). In den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab in der Erstlinie wird gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL für die Kombinationstherapie mit Carboplatin eine Dosierung von bis zu 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6 angegeben. In Einklang mit den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Pembrolizumab in der Erstlinie wird im vorliegenden Dossier ein Therapiezyklus von drei Wochen und eine Dosierung von 500 mg/m^2 KOF verwendet (5, 12, 13).

Die AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung einer vorgegebenen Dosierung (5). Gemäß des Vorgehens des G-BA bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) wird für die Berechnung der Therapiekosten von

Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung des Kombinationspartners Paclitaxel von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin ausgegangen (12, 13). Paclitaxel, wird für die nachfolgenden Berechnungen demnach (in Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin) in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht, angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus (6).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab als Monotherapie

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

Angaben zum Behandlungsmodus von Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

Cisplatin ist gemäß Fachinformation für das fortgeschrittene NSCLC zugelassen (7) und wird unabhängig von seinem Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, oder Vinorelbin) einmal alle drei bis vier Wochen per Infusion gegeben (7). Für die Darstellung und Berechnung wird sich an den Dosierungsschemata des jeweiligen Kombinationspartners orientiert. Je nachdem, mit welchem Drittgenerationszytostatikum (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin) Cisplatin kombiniert wird, wird nach Angaben in den jeweiligen Fachinformationen für die Cisplatin-Anwendung eine andere Dosierung verabreicht (6, 8-10). Nach den Angaben der Fachinformation von Cisplatin ist im Vergleich zu einer Cisplatin-Monotherapie für dessen Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie eine Reduzierung der Dosis angezeigt und beträgt 80 mg/m² KOF (7).

Cisplatin + Docetaxel

Für den günstigsten Hersteller von Docetaxel (axios Pharma GmbH) ist keine Fachinformation erhältlich. Aus diesem Grund wird zwar der unter diesem Hersteller in der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2019) gelistete günstigste Preis für die Kostenberechnung verwendet, für die Referenzierung und Angaben der Fachinformation an dieser und an allen weiteren Stellen wird jedoch ein anderer Hersteller herangezogen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) (8). In Kombination mit Docetaxel wird Cisplatin als intravenöse Infusion über 30-60 Minuten in einer Dosis von 75 mg/m² KOF nach der Gabe von Docetaxel angewendet (7, 8).

Docetaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt (8). In einem 21-tägigen Zyklus wird

Docetaxel einmal in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht.

Cisplatin + Gemcitabin

Für den günstigsten Hersteller von Gemcitabin (Venus Pharma GmbH) ist keine Fachinformation erhältlich. Aus diesem Grund wird zwar der unter diesem Hersteller in der Laue-Taxe (Stand: 15.01.2019) gelistete günstigste Preis für die Kostenberechnung verwendet, für die Referenzierung und Angaben der Fachinformation an dieser und an allen weiteren Stellen wird jedoch ein anderer Hersteller herangezogen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH) (9).

Die Dosierung von Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin beträgt 75 – 100 mg/m² KOF einmal alle drei Wochen (9).

Laut Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC angezeigt (9). Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus als 30-minütige intravenöse Infusion. Eine Dosisreduktion, abhängig vom Grad der Toxizität beim Patienten, kann entweder während eines laufenden Behandlungszyklus oder beim nächsten Behandlungszyklus erfolgen (9).

Cisplatin + Paclitaxel

In Kombination mit Paclitaxel wird Cisplatin als intravenöse Infusion in einer Dosis von 80 mg/m² KOF nach der Gabe von Paclitaxel angewendet (6, 7).

Paclitaxel ist laut Fachinformation in Kombination mit Cisplatin indiziert für die Behandlung des NSCLC bei Patienten, für die potenziell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder Strahlentherapie nicht angezeigt sind (6). Die empfohlene Dosierung von Paclitaxel ist 175 mg/m² KOF, angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus.

Cisplatin + Vinorelbin

In Kombination mit Vinorelbin wird Cisplatin als intravenöse Infusion angewendet (7). Wird Cisplatin in einer Kombinationschemotherapie eingesetzt, beträgt die empfohlene Dosierung bei NSCLC 80 mg/m² KOF.

Vinorelbin ist angezeigt zur Behandlung des NSCLC (Stadium III oder IV) (10). Bei einer Kombinationschemotherapie wird Vinorelbin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² KOF angewendet. Die Verabreichung sollte beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder an den Tagen 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus erfolgen.

Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

In Deutschland sind Arzneimittel und Kombinationen von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Carboplatin nicht für den spezifischen Anwendungsbereich „metastasierendes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom ohne Vorbehandlung“ zugelassen. Carboplatin ist gemäß

Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), in Kombination zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC bei Patienten verordnungsfähig, die hinsichtlich des zu erwartenden Toxizitätsprofils für Carboplatin im Rahmen einer platinbasierten Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum infrage kommen (5). Die Auswahl der Platin-Komponente (Carboplatin oder Cisplatin) sollte sich laut Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL im Einzelfall am unterschiedlichen Toxizitätsprofil der beiden Substanzen und an den bestehenden Komorbiditäten orientieren. Für eine Therapie von Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (u. a. Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin) empfiehlt der G-BA gemäß des Beschlusses der Expertengruppe Off-Label im Bereich Onkologie einen Therapiezyklus von drei bis vier Wochen mit einer Dosierung von 500 mg/m² KOF bzw. AUC 6 (5). Gemäß des Vorgehens des G-BA bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab als Monotherapie (Vorgangsnummer 2017-02-15-D-274) wird für die Berechnung der Therapiekosten für die vom G-BA vergebenen Vergleichstherapien Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin in Kombination mit Carboplatin ein Behandlungsmodus von drei Wochen je Zyklus für Carboplatin zugrunde gelegt sowie einheitlich eine Dosierung von 500 mg/m² KOF. Zudem wird bei der Anzahl der Behandlungen bzw. der Behandlungsdauer sowie der Dosierung der Kombinationspartner (Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel oder Vinorelbin) von den gleichen Angaben wie bei einer Kombination mit Cisplatin ausgegangen (12, 13). Gemäß der Fachinformation von Carboplatin erfolgt die Anwendung von Carboplatin in der Regel als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 15 bis 60 Minuten (3).

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

Carboplatin + Docetaxel

Docetaxel wird in einem 21-tägigen Zyklus einmal in einer Dosierung von 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht (8).

Carboplatin + Gemcitabin

Die empfohlene Dosis für Gemcitabin beträgt 1.250 mg/m² KOF an den Tagen 1 und 8 eines 21-tägigen Behandlungszyklus als 30-minütige intravenöse Infusion (9).

Carboplatin + Paclitaxel

Die AM-RL zur Off-Label-Anwendung von Carboplatin erlaubt Paclitaxel als Kombinationspartner ohne Erwähnung einer vorgegebenen Dosierung (5). Carboplatin wird in der klinischen Praxis eingesetzt und ist durch die AM-RL des G-BA bei Patienten verordnungsfähig, die für eine platinbasierte Kombinationstherapie mit einem Drittgenerationszytostatikum wie Paclitaxel infrage kommen (5). Paclitaxel wird in Kombination mit Carboplatin in einer Dosierung von 175 mg/m² KOF verabreicht, angewendet über drei Stunden in einem 21-tägigen Therapiezyklus.

Carboplatin + Vinorelbin

Bei einer Kombinationschemotherapie wird Vinorelbin gemäß Fachinformation in einer Dosierung von 25 – 30 mg/m² KOF angewendet. Die Verabreichung sollte beispielsweise an den Tagen 1 und 5 oder an den Tagen 1 und 8 innerhalb eines 21-tägigen Therapiezyklus erfolgen (10).

Angaben zum Behandlungsmodus von Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel

Carboplatin + nab-Paclitaxel

Nab-Paclitaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Carboplatin für die Erstlinienbehandlung des NSCLC bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen keine potentiell kurative Operation und/oder Strahlentherapie möglich ist (4). Für nab-Paclitaxel wird eine Dosis von 100 mg/m² KOF empfohlen, welche als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden 21-tägigen Zyklus verabreicht wird. Die Behandlung mit nab-Paclitaxel sollte dabei erst an Tag 1 eines Zyklus erfolgen, wenn die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500 Zellen/mm^3 und die Thrombozytenzahl ≥ 100.000 Zellen/mm^3 beträgt. Für jede folgende nab-Paclitaxel-Gabe muss die absolute Neutrophilenzahl ≥ 500 Zellen/mm^3 und die Thrombozytenzahl > 50.000 Zellen/mm^3 betragen; andernfalls ist die Behandlung mit nab-Paclitaxel solange auszusetzen bis sich das Blutbild entsprechend erholt hat (4).

Für Carboplatin empfiehlt die Fachinformation von nab-Paclitaxel eine Dosis von AUC 6. Carboplatin wird in der Kombinationstherapie mit nab-Paclitaxel an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Zyklus unmittelbar in Anschluss an nab-Paclitaxel verabreicht (4).

Eine präzise, maximale Therapiedauer für die genannten zVT ist in den jeweiligen Fachinformationen von KEYTRUDA® (Pembrolizumab), Carboplatin, nab-Paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin und Vinorelbin nicht angegeben (1-4, 6-10). In allen Fällen wird deswegen als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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 in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen per Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2). Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 6 wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4). nab-Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF wird 3x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4).	Pembrolizumab: 17 Carboplatin: 17 nab-Paclitaxel: 51
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen per Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2). Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5). Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6).	Pembrolizumab: 17 Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1x alle 3 Wochen per Infusion über 30 Minuten gegeben (1, 2).	Pembrolizumab: 17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)			
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 75 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (7, 8). Docetaxel: 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (8).	Cisplatin: 17 Docetaxel: 17
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 175 - 100 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (7, 9). Gemcitabin: 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9).	Cisplatin: 17 Gemcitabin: 34
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6, 7). Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6).	Cisplatin: 17 Paclitaxel: 17
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 80 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (7). Vinorelbin: 21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 25 – 30 mg/m² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (10).	Cisplatin: 17 Vinorelbin: 34

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Carboplatin[a] + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5). Docetaxel: 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (8).	Carboplatin: 17 Docetaxel: 17
Carboplatin[b] + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5). Gemcitabin: 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (9).	Carboplatin: 17 Gemcitabin: 34
Carboplatin[b] + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5). Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (6).	Carboplatin: 17 Paclitaxel: 17
Carboplatin[b] + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin 500 mg/m² KOF wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (5). Vinorelbin: 21-Tage-Zyklus: Vinorelbin 25 – 30 mg/m² KOF wird 2x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (10).	Carboplatin: 17 Vinorelbin: 34[a]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 6 wird 1x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4). nab-Paclitaxel: 21-Tage-Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m² KOF wird 3x alle 3 Wochen per Infusion gegeben (4).	Carboplatin: 17 nab-Paclitaxel: 51
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. a: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5). AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; KOF: Körperoberfläche; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	<u>Pembrolizumab</u>: 17[a]	<u>Pembrolizumab</u>: 200 mg; 2 Durchstech-flaschen à 100 mg	<u>Pembrolizumab</u>: 17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.400 mg
		<u>Carboplatin:</u> 17[a]	<u>Carboplatin:</u> AUC 6; 837,6 mg; 1x 600 mg + 1x 150 mg + 2x 50 mg (14-17)	<u>Carboplatin:</u> 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg + 34 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 14.450 mg
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 51[a]	<u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m² KOF; 190 mg; 2x 100 mg (17, 18)	<u>nab-Paclitaxel:</u> 102 Durchstech-flaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 10.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Pembrolizumab: 17 Carboplatin: 17[a] Paclitaxel: 17[a]	Pembrolizumab: 200 mg; 2 Durchstech-flaschen à 100 mg Carboplatin: 500 mg/m² KOF; 950 mg; 2x 450 mg + 1x 50 (17, 18) Paclitaxel: 175 mg/m² KOF; 332,50 mg; 1x 300 mg + 2x 30 mg (17, 18)	Pembrolizumab: 17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.400 mg Carboplatin: 34 Durchstechflaschen à 450 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 16.150 mg Paclitaxel: 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 6.120 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Pembrolizumab: 17[a]	Pembrolizumab: 200 mg; 2 Durchstech-flaschen à 100 mg	Pembrolizumab: 17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Cisplatin: 17[a] Docetaxel: 17[a]	Cisplatin: 75 mg/m² KOF; 142,5 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg (17, 18) Docetaxel: 75 mg/m² KOF; 142,5 mg; 1x 160 mg (17, 18)	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.550 mg Docetaxel: 17 Durchstechflaschen à 160 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.720 mg
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Cisplatin: 17[a] Gemcitabin: 34[a]	Cisplatin: 75 – 100 mg/m² KOF; 142,5 - 190 mg; Niedrigste Dosis: 1x 100 mg + 1x50 mg; Höchste Dosis: 2x 100 mg (17, 18) Gemcitabin: 1.250 mg/m² KOF; 2.375 mg; 2x 1.000 mg + 2x 200 mg (17, 18)	Cisplatin: Niedrigste Dosis: 17 Durchstechflaschen à 100 mg+ 17 Durchstechflaschen à 50 mg Höchste Dosis: 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.550 mg - 3.400 mg Gemcitabin: 68 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 81.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Cisplatin: 17[a] Paclitaxel: 17[a]	Cisplatin: 80 mg/m² KOF; 152 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 10 mg (17, 18) Paclitaxel: 175 mg/m² KOF; 332,5 mg; 1x 300 mg + 2x 30 mg (17, 18)	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg + 17 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.720 mg Paclitaxel: 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 6.120 mg
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Cisplatin: 17[a] Vinorelbin: 34[a]	Cisplatin: 80 mg/m² KOF; 152 mg; 1x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 10 mg (17, 18) Vinorelbin: 25 – 30 mg/m² KOF; 47,5 - 57 mg; Niedrigste Dosis: 1x 50 mg Höchste Dosis: 1x 50 mg + 1x 10 mg (17, 18)	Cisplatin: 17 Durchstechflaschen à 100 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg + 17 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.720 mg Vinorelbin: Niedrigste Dosis: 34 Durchstechflaschen à 50 mg Höchste Dosis: 34 Durchstechflaschen à 50 mg + 34 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.700 - 2.040 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Carboplatin[b] + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Carboplatin: 17[a] Docetaxel: 17[a]	Carboplatin: 500 mg/m² KOF; 950 mg; 2x 450 mg + 1x 50 mg (17, 18) Docetaxel: 75 mg/m² KOF; 142,5 mg; 1x 160 mg (17, 18)	Carboplatin: 34 Durchstechflaschen à 450 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 16.150 mg Docetaxel: 17 Durchstechflaschen à 160 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 2.720 mg
Carboplatin[b] + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Carboplatin: 17[a] Gemcitabin: 34[a]	Carboplatin: 500 mg/m² KOF; 950 mg; 2x 450 mg + 1x 50 mg (17, 18) Gemcitabin: 1.250 mg/m² KOF; 2.375 mg; 2x 1.000 mg + 2x 200 mg (17, 18)	Carboplatin: 34 Durchstechflaschen à 450 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 16.150 mg Gemcitabin: 68 Durchstechflaschen à 1.000 mg + 68 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 81.600 mg
Carboplatin[b] + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Carboplatin: 17[a] Paclitaxel: 17[a]	Carboplatin: 500 mg/m² KOF; 950 mg; 2x 450 mg + 1x 50 mg (17, 18) Paclitaxel: 175 mg/m² KOF; 332,50 mg; 1x 300 mg + 2x 30 mg (17, 18)	Carboplatin: 34 Durchstechflaschen à 450 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 16.150 mg Paclitaxel: 17 Durchstechflaschen à 300 mg + 34 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 6.120 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Carboplatin[b] + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Carboplatin: 17[a] Vinorelbin: 34[a]	Carboplatin: 500 mg/m² KOF; 950 mg; 2x 450 mg + 1x 50 mg (17, 18) Vinorelbin: 25 – 30 mg/m² KOF; 47,5 - 57 mg; Niedrigste Dosis: 1x 50 mg Höchste Dosis: 1x 50 mg + 1x 10 mg (17, 18)	Carboplatin: 34 Durchstechflaschen à 450 mg + 17 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 16.150 mg Vinorelbin: Niedrigste Dosis: 34 Durchstechflaschen à 50 mg Höchste Dosis: 34 Durchstechflaschen à 50 mg + 34 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.700 - 2.040 mg
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinien-behandlung	Carboplatin: 17[a] nab-Paclitaxel: 51[a]	Carboplatin: AUC 6; 837,6 mg; 1x 600 mg + 1x 150 mg + 2x 50 mg (14-17) nab-Paclitaxel: 100 mg/m² KOF; 190 mg; 2x 100 mg (17, 18)	Carboplatin: 17 Durchstechflaschen à 600 mg + 17 Durchstechflaschen à 150 mg + 34 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 14.450 mg nab-Paclitaxel: 102 Durchstech-flaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 10.200 mg

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

b: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5).

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; DDD: Definierte Tagesdosis; KOF: Körperoberfläche; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) und die zVT auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1-10) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Generell wurde für das fixdosierte Pembrolizumab der Verbrauch pro Gabe unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert. Daraus ergeben sich der Jahresdurchschnittsverbrauch und die Auswahl der entsprechenden Packungsgrößen.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (17) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (18). Dies entspricht der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (19). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF von Frauen und Männern berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm und bei 179 cm bei einem erwachsenen Mann. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen 68,7 kg und bei Männern 85,0 kg aufgeführt (17).

Die Kalkulation der Körperoberfläche *O* erfolgte in Bezug auf das Gewicht *G* und die Körpergröße *H* anhand der folgenden Formel (18):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,0071,84$$

$$O(♀) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$
$$O(♀) = 1,764620421\ m^2$$

$$O(♂) = 85,0^{0,425} \times 179^{0,725} \times 0,007184$$
$$O(♂) = 2,040270802\ m^2$$

$$O(♀/♂) = (1,764620421\ m^2 + 2,040270802\ m^2) / 2$$
$$O(♀/♂) = 1,902445612\ m^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,90 m^2 für Frauen und Männer, mit der der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cis- und Carboplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbin und nab-Paclitaxel werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen und Männer errechnet (1,90 m^2, siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in einer Dosisspanne verabreicht werden können, wurde jeweils das obere und untere Ende der Spanne dargestellt und für beide Enden berechnet. Ebenso wurden für die Minimal- und Maximaldosis die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

In der Fachinformation von nab-Paclitaxel wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 6 empfohlen (4). Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgt anhand der Calvert Formel (16):

Carboplatin-Dosis=Ziel-AUC×(glomeruläre Filtrationsrate+25)

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wird anhand folgender Formel berechnet (16):

GFR=Geschlecht x ((140-Alter)/Serumkreatinin) x (Gewicht/72)

Gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2017 45,7 Jahre für Frauen und 43,0 Jahre für Männer (14). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl und für Männer mit 0,6-1,2 mg/dl angegeben (15). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen sowie 0,90 mg/dl für Männer. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden dem Mikrozensus 2017 entnommen (17). In Deutschland liegt das durchschnittliche Körpergewicht einer erwachsenen Frau bei 68,7 kg und das eines erwachsenen Mannes bei 85,0 kg (17).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (16):

GFR(♀)=0,85 x ((140-45,7)/0,75) x (68,7/72)
GFR(♀)=102,0 ml/min

Carboplatin-Dosis(♀)=AUC 6×(102,0+25)
Carboplatin-Dosis(♀)=762,0 mg

GFR(♂)=1 x ((140-43,0)/0,90) x (85,0/72)
GFR(♂)=127,2 ml/min

Carboplatin-Dosis(♂)=AUC 6×(127,2+25)
Carboplatin-Dosis(♂)=913,2 mg

Carboplatin-Dosis(♀/♂)=(762,0 mg + 913,2 mg) / 2

Carboplatin-Dosis(♀/♂)=837,6 mg

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 837,6 mg für die Kombination mit nab-Paclitaxel, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: 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**
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.646,13 €	1.553,62 €[a] (1,77 €[b]; 90,74 €[c])
	KEYTRUDA® 25 mg/ml 4 ml: Taxe-VK = 3.234,94 €	3.051,69€[a] (1,77 €[b]; 181,48 €[c])
Nab-Paclitaxel	ABRAXANE® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 422,84 €	398,27 €[a] (1,77 €[b]; 22,80 €[c])

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**
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi 30 mg: Taxe-VK = 115,16 €	108,45 €[a] (1,77 €[b]; 4,94 €[c])
	PACLITAXEL Kabi 300 mg: Taxe-VK =1.060,39 €	1.008,82 €[a] (1,77 €[b]; 49,80 €[c])
Carboplatin[d]	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 50 mg: Taxe-VK = 34,33 €	31,45 €[a] (1,77 €[b]; 1,11 €[c])
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 150 mg: Taxe-VK = 82,74 €	77,56 €[a] (1,77 €[b]; 3,41 €[c])
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 450 mg: Taxe-VK = 227,91 €	215,85 €[a] (1,77 €[b]; 10,29 €[c])
	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 600 mg: Taxe-VK = 300,51 €	285,00 €[a] (1,77 €[b]; 13,74 €[c])
Cisplatin[d]	CISPLATIN NeoCorp® 1 mg/ml 10 ml: Taxe-VK = 18,27 €	16,15 €[a] (1,77 €[b]; 0,35€[c])
	CISPLATIN NeoCorp® 1 mg/ml 50 ml: Taxe-VK = 47,40 €	41,02 €[a] (1,77 €[b]; 1,73 €[c]; 2,88 €[e])
	CISPLATIN NeoCorp® 1 mg/ml 100 ml: Taxe-VK = 83,80 €	72,81 €[a] (1,77 €[b]; 3,46 €[c]; 5,76 €[e])
Docetaxel	DOCETAXEL axios 160 mg/8 ml 1 Stück: Taxe-VK = 1.397,30 €	1.220,09 €[a] (1,77 €[b]; 65,79 €[c]; 109,65 €[e])
Gemcitabin[d]	GEMCITABIN Venus® 200 mg: Taxe-VK = 28,68 €	26,07 €[a] (1,77 €[b]; 0,84 €[c])
	GEMCITABIN Venus® 1.000 mg: Taxe-VK = 74,21 €	69,44 €[a] (1,77 €[b]; 3,00 €[c])
Vinorelbin[d]	VINORELBIN PhaRes 10 mg/ml 10 mg: Taxe-VK = 41,33 €	35,72 €[a] (1,77 €[b]; 1,44 €[c]; 2,40 €[e])
	VINORELBIN PhaRes 10 mg/ml 50 mg: Taxe-VK = 156,38 €	136,21 €[a] (1,77 €[b]; 6,90 €[c];11,50 €[e])

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**
Mit Ausnahme von Pembrolizumab werden nur die Packungsgrößen dargestellt, die für nachfolgende Berechnungen tatsächlich verwendet werden. Für die Berechnung der Kosten von Pembrolizumab wird nachfolgend die Packungsgröße 25 mg/ml verwendet. a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs.1 SGB V (Apothekenrabatt) c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (Herstellerrabatt) d: Es wurde grundsätzlich der günstigste Hersteller ausgewählt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Im Falle von Cisplatin wurde der Hersteller herangezogen, durch den in Kombination mit Pembrolizumab in der entsprechenden Dosierung der günstigste Preis erzielt wurde (siehe Modul 3B). e: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-13 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. Es wurde grundsätzlich der günstigste Hersteller ausgewählt. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Im Falle von Cisplatin wird der Hersteller herangezogen, der in Kombination mit Pembrolizumab in der entsprechenden Dosierung den günstigsten Preis darstellt (siehe Modul 3B). Dieser Hersteller wird einheitlich auch für alle weiteren Kombinationspartner verwendet. Die Preisabfragen für die Therapien entsprechen dem Lauer-Taxe-Stand vom 15.01.2019. 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 SGB V von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne MwSt., bzw. – falls zutreffend – 6 % für Arzneimittel nach § 130a Absatz 3b Satz 1 zusätzlich zum Generikarabatt,
- Moratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V,

- Generikarabatt nach §130a Abs. 3b SGB V.

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 3-12) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-13) werden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt.

Tabelle 3-14: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Behandlungsmodus**	**Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**	**Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Pembrolizumab: 200 mg 1x alle 3 Wochen (2x 100 mg)	17 Zyklen x (3.051,69 € x 2 Packungen) = 103.757,46 €	103.757,46 € + 7.232,82 € + 40.623,54 € = 151.613,82 €
	Carboplatin: AUC6 1x alle 3 Wochen (1x 600 mg + 1x 150 mg + 2x 50 mg)	17 Zyklen x (285,00 € + 77,56 € + 31,45 € x 2 Packungen) = 7.232,82 €	
	nab-Paclitaxel: 100 mg/m² KOF 3x alle 3 Wochen (2x 100 mg)	17 Zyklen x 3x (398,27 € x 2 Packungen) = 40.623,54 €	
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Pembrolizumab: 200 mg 1x alle 3 Wochen (2x 100 mg)	17 Zyklen x (3.051,69 € x 2 Packungen) = 103.757.46 €	103.757.46 € + 7.873,55 € + 20.837,24 € = 132.468,25 €
	Carboplatin: 500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (2x 450 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (215,85 € x 2 Packungen + 31,45 €) = 7.873,55 €	
	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 300 mg + 2x 30 mg)	17 Zyklen x (1.008,82 € + 108,45 € x 2 Packungen) = 20.837,24 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %			
Pembrolizumab als Monotherapie	Pembrolizumab: 200 mg 1x alle 3 Wochen (2x 100 mg)	17 Zyklen x (3.051,69 € x 2 Packungen) = 103.757,46 €	103.757,46 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Behandlungsmodus**	**Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**	**Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)			
Cisplatin + Docetaxel	Cisplatin: 75 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 100 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (72,81 € + 41,02 €) = 1.935,11 €	1.935,11 € + 20.741,53 € = 22.676,64 €
	Docetaxel: 75 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 160 mg)	17 Zyklen x 1.220,09 € = 20.741,53 €	
Cisplatin + Gemcitabin	Cisplatin: 75 – 100 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (Niedrigste Dosis: 1x 100 mg + 1x 50 mg Höchste Dosis: 2x 100 mg)	Niedrigste Dosis: 17 Zyklen x (72,81 € + 41,02 €) = 1.935,11 € Höchste Dosis: 17 Zyklen x (72,81 € x 2 Packungen) = 2.475,54 €	Niedrigste Dosis: 1.935,11 € + 6.494,68 € Höchste Dosis: 2.475,54 € + 6.494,68 € = 8.429,79 € - 8.970,22 €
	Gemcitabin: 1.250 mg/m² KOF 2x alle 3 Wochen (2x 1.000 mg + 2x 200 mg)	17 Zyklen x 2x (69,44 € x 2 Packungen + 26,07 € x 2 Packungen) = 6.494,68 €	
Cisplatin + Paclitaxel	Cisplatin: 80 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 10 mg)	17 Zyklen x (72,81 € + 41,02 € + 16,15 €) = 2.209,66 €	2.209,66 € + 20.837,24 € = 23.046,90 €
	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (300 mg + 2x 30 mg)	17 Zyklen x (1.008,82 € + 108,45 € x 2 Packungen) = 20.837,24 €	
Cisplatin + Vinorelbin	Cisplatin: 80 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 100 mg + 1x 50 mg + 1x 10 mg)	17 Zyklen x (72,81 € + 41,02 € + 16,15 €) = 2.209,66 €	Niedrigste Dosis: 2.209,66 €+ 4.631,14 € Höchste Dosis: 2.209,66 € + 5.845,62 € = 6.840,80 € – 8.055,28 €
	Vinorelbin: 25 – 30 mg/m² KOF 2x alle 3 Wochen (Niedrigste Dosis: 1x 50 mg Höchste Dosis: 1x 50 mg + 1x 10 mg)	Niedrigste Dosis: 17 Zyklen x 2x 136,21 € = 4.631,14 € Höchste Dosis: 17 Zyklen x 2x (136,21 € + 35,72 €) = 5.845,62 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Behandlungsmodus**	**Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**	**Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive**
Carboplatin[a] + Docetaxel	Carboplatin: 500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (2x 450 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (215,85 € x 2 Packungen + 31,45 € = 7.873,55 €	7.873,55 € + 20.741,53 € = 28.615,08 €
	Docetaxel: 75 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (1x 160 mg)	17 Zyklen x 1.220,09 € = 20.741,53 €	
Carboplatin[a] + Gemcitabin	Carboplatin: 500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (2x 450 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (215,85 € x 2 Packungen + 31,45 €) = 7.873,55€	7.873,55 €+ 6.494,68 € = 14.368,23 €
	Gemcitabin: 1.250 mg/m² KOF 2x alle 3 Wochen (2x 1.000 mg + 2x 200 mg)	17 Zyklen x 2x (69,44 € x 2 Packungen + 26,07 € x 2 Packungen) = 6.494,68 €	
Carboplatin[a] + Paclitaxel	Carboplatin: 500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (2x 450 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (215,85 € x 2 Packungen + 31,45 €) = 7.873,55 €	7.873,55 € + 20.837,24 € = 28.710,79 €
	Paclitaxel: 175 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (300 mg + 2x 30 mg)	17 Zyklen x (1.008,82 € + 108,45 € x 2 Packungen) = 20.837,24 €	
Carboplatin[a] + Vinorelbin	Carboplatin: 500 mg/m² KOF 1x alle 3 Wochen (2x 450 mg + 1x 50 mg)	17 Zyklen x (215,85 € x 2 Packungen + 31,45 €) = 7.873,55 €	Niedrigste Dosis: 7.873,55 € + 4.631,14 € Höchste Dosis: 7.873,55 € + 5.845,62 € = 12.504,69 € – 13.719,17 €
	Vinorelbin: 25 – 30 mg/m² KOF 2x alle 3 Wochen (Niedrigste Dosis: 1x 50 mg Höchste Dosis: 1x 50 mg + 1x 10 mg)	Niedrigste Dosis: 17 Zyklen x 2x 136,21 € = 4.631,14 € Höchste Dosis: 17 Zyklen x 2x (136,21 € + 35,72 €) = 5.845,62 €	
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Carboplatin: AUC6 1x alle 3 Wochen (1x 600 mg + 1x 150 mg + 2x 50 mg)	17 Zyklen x (285,00 € + 77,56 € + 31,45 € x 2 Packungen) = 7.232,82 €	7.232,82 € + 40.623,54 € = 47.856,36 €
	nab-Paclitaxel: 100 mg/m² KOF 3x alle 3 Wochen (2x 100 mg)	17 Zyklen x 3x (398,27 € x 2 Packungen) = 40.623,54 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
a: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5). AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; AUC: Area Under the Curve; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score			

Die in Tabelle 3-14 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodi der Therapien, die sich aus den entsprechenden Fachinformationen ergeben. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die tägliche Dosierung der einzelnen Therapien berücksichtigt, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben wurden. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und nab-Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 151.613,82 € pro Patient und für die Kombination Pembrolizumab mit Carboplatin und Paclitaxel in Höhe von 132.468,25 € bis 134.311,90 €.

Für die Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % ergeben sich maximale Arzneimittelkosten von 103.757,46 € pro Patient.

Bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) fallen für die zVT der Chemotherapie aus Cisplatin und Docetaxel jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 22.676,64 € pro Patient für die GKV an und für die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin in Höhe von 8.429,79 € – 8.970,22 €. Für die Chemotherapie Cisplatin und Paclitaxel ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 23.046,90 € pro Patient. Die Chemotherapie mit Cisplatin und Vinorelbin kostet insgesamt 6.840,80 € – 8.055,28 € pro Patient und Jahr.

Für Chemotherapien mit Carboplatin ergeben sich für die Kombination mit Docetaxel jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 28.615,08 €, für die Kombination mit Gemcitabin in Höhe von 14.368,23 € sowie für die Kombination mit Paclitaxel in Höhe von 28.710,79 €. Zudem ergeben sich aus GKV-Perspektive jährliche Arzneimittelkosten in Höhe von 12.504,69 € – 13.719,17 € pro Patient für die Chemotherapie aus Carboplatin und Vinorelbin. Für die Therapie Carboplatin in Kombination mit nab-Paclitaxel ergeben sich des Weiteren jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 47.856,36 € pro Patient.

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 3-15 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 3-15: 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**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (*bei Verabreichung in Kombination mit (nab)-Paclitaxel + Carboplatin)*[a]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Nab-Paclitaxel (*bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab + Carboplatin)*[b]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	3	51
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	3	51
Paclitaxel (*bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab + Carboplatin)*[c]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2	34
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	17
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1	17
Carboplatin (*bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab + (nab)-Paclitaxel)*[d]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %				
Pembrolizumab als Monotherapie	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)				
Cisplatin *(bei Verabreichung in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin])*[e]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	1	17
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g	1	17
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512)	1	17
Carboplatin *(bei Verabreichung in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin] oder nab-Paclitaxel)*[f]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17
Docetaxel *(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])*[g]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17
		Orales Kortikosteroid z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg zweimal täglich)	3	51

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Gemcitabin *(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])*[h]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	2	34
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34
Paclitaxel *(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])*[c]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	1	17
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2	34
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	1	17
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	1	17
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer 01510)	1	17
Vinorelbin *(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin]*[i]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	2	34
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34
		250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung	2	34
		20-50 ml bis 125 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)	2	34
Nab-Paclitaxel *(bei Verabreichung in Kombination mit Carboplatin)*[b]	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	3	51
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	3	51

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
a: Pembrolizumab wird in der Kombination mit (nab)-Paclitaxel und Carboplatin an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. b: Nab-Paclitaxel wird in der Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin oder in der Kombination mit Carboplatin an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus verabreicht. c: Paclitaxel wird in der Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin oder in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. d: Carboplatin wird in der Kombination mit Pembrolizumab und (nab)-Paclitaxel an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. e: Cisplatin wird in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. f: Carboplatin wird in der Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht und ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5). g: Docetaxel wird in der Kombination mit platinbasierter Chemotherapie an Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht. h: Gemcitabin wird in der Kombination mit platinbasierter Chemotherapie an den Tagen 1 und 8 eines jeden Zyklus verabreicht. i: Vinorelbin wird in der Kombination mit platinbasierter Chemotherapie an den Tagen 1, 8 oder 15 eines jeden Zyklus verabreicht. AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; BMWI: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; i.v.: Intravenös				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-15 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt (1-4, 6-10).

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.

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin und Carboplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin und nab-Paclitaxel ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig. Für die Herstellung dieser Lösung ist gemäß des im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie (BMWI) erstellten Gutachtens ein Zuschlag von 85,00 € je Packung heranzuziehen (20).

Die Behandlungen mit Pembrolizumab, Carboplatin, Gemcitabin, Vinorelbin und nab-Paclitaxel erfolgen als intravenöse Kurzzeitinfusionen (1-4, 9, 10). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 6,17 € abrechnungsfähig (21).

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen:

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Entsprechend der Fachinformation von KEYTRUDA® ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 2). Für die Herstellung des im Auftrag des BMWI erstellten Gutachtens ist ein Zuschlag von 85 € je Packung heranzuziehen (20).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit KEYTRUDA® laut Fachinformation notwendig (1, 2) und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren. Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt (21). Nach der aktuellen S3-Leitlinie ist die Up-Front-Testung auf EGFR, ALK und PD-L1 für das NSCLC (Stadium IV) Standard, daher sind die Kosten der Testung nicht zu berücksichtigen.

Cisplatin (CISPLATIN NEOCORP®)

Prä- und Posthydratation

Um eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung zu verhindern, ist gemäß Fachinformation vor und nach der Anwendung von Cisplatin für eine ausreichende Prä- bzw. Posthydratation zu sorgen (7). Etwa zwei bis zwölf Stunden vor der Anwendung von Cisplatin ist eine Prähydratation mit einer Natriumchloridlösung 0,9 % oder einer Mischung von Natriumchloridlösung 0,9 % und Glukoselösung 5 % im Verhältnis 1:1 als Infusion über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden durchzuführen, wobei insgesamt mindestens 1 Liter zu infundieren ist. Nach der Anwendung von Cisplatin ist eine intravenöse Infusion von weiteren 2 Litern über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vorgesehen. Daraus ergibt sich eine Gesamtmenge von mindestens 3 Litern Kochsalzlösung, die zur Prä- und Posthydratation nötig ist.

Prämedikation zur forcierten Diurese mit Mannitol

Gemäß Fachinformation von Cisplatin ist eine forcierte Diurese zu veranlassen, wenn die zu verabreichenden Cisplatin-Dosen über 60 mg/m² KOF liegen (7). Sollte die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100 – 200 ml/Stunde liegen, ist eventuell ebenfalls eine forcierte Diurese erforderlich. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt.

Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als sechs Stunden

Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt als intravenöse Infusion über eine Stunde (7). Hinzu kommt die erforderliche Infusionszeit zur Prä- und Posthydratation. Für diese praxisklinische Betreuung von mehr als sechs Stunden ist gemäß EBM 01512 ein Betrag von 151,95 € abrechnungsfähig (21).

Docetaxel (DOCETAXEL Kabi)

Infusion, Dauer mind. 60 Minuten

Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (8). Für die Infusion mit einer Dauer von mindestens 60 Minuten ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,99 € abrechnungsfähig (21).

Begleitmedikation orales Kortikosteroid (Dexamethason)

Laut Fachinformation kann eine Begleitmedikation zu Docetaxel bestehend aus einem oralen Kortikosteroid wie Dexamethason über drei Tage verabreicht werden. Beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel sollte eine Dosis von 16 mg pro Tag (z. B. zweimal täglich 8 mg) verabreicht werden (8).

Paclitaxel (PACLITAXEL Kabi)

Prämedikation mit 20 mg Dexamethason

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten erfolgen (6). Hierzu zählt die Prämedikation mit 20 mg Dexamethason, die bei oraler Anwendung ca. zwölf und sechs Stunden oder bei intravenöser Anwendung 30 – 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten erfolgen (6). Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin, die 30 - 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Prämedikation mit 50 mg Ranitidin

Gemäß Fachinformation muss bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten erfolgen (6).

Hierzu zählt die intravenöse Prämedikation mit 50 mg Ranitidin, die 30 – 60 Minuten vor der Paclitaxel-Gabe zu verabreichen ist.

Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als zwei Stunden

Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über drei Stunden (6). Hinzukommt die Betreuungszeit für die notwendige Prämedikation. Für die praxisklinische Betreuung von mehr als zwei Stunden ist gemäß EBM 01510 ein Betrag von 54,33 € abrechnungsfähig (21).

Vinorelbin (VINORELBIN PhaRes®)

Infusion von Natriumchloridlösung

Nach der Gabe von Vinorelbin sollte die Vene stets durch die Verabreichung von 250 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung gespült werden (10).

Verdünnung zur Infusion mit Natriumchlorid- oder Glukoselösung

Zur Verabreichung von Vinorelbin als langsamer Bolus soll das Konzentrat in 20 – 50 ml 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung oder 5 %iger (50 mg/ml) Glukoselösung verdünnt werden; bei Gabe als Kurzinfusion entsprechend mit 125 ml Natriumchlorid (0,9 %) oder Glukose (5 %). Zur vereinfachten Darstellung wird in der vorliegenden Berechnung die Option mit Natriumchlorid gewählt und eine maximale Spanne von 20 - 125 ml gewählt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab ***(bei Verabreichung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)***	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
Nab-Paclitaxel ***(bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin)***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
Paclitaxel ***(bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin)***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2,34
Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	3,03
Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	2,61
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	54,33
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	147,31
Carboplatin ***(bei Verabreichung in Kombination mit Pembrolizumab und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)	
Cisplatin ***(bei Verabreichung in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum [Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin])***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Prä- und Posthydratation: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	8,35
Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 37,5 g	9,11
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden (EBM-Ziffer: 01512)	151,95
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	254,41
Carboplatin ***(bei Verabreichung in Kombination mit Drittgenerationszytostatikum[a] [Docetaxel, Gemcitabin, Paclitaxel, Vinorelbin] oder nab-Paclitaxel)***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
Docetaxel ***(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten (EBM-Ziffer: 02101)	16,99
Orales Kortikosteroid z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg zweimal täglich)	2,42
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	104,41

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Gemcitabin ***(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
Paclitaxel ***(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	2,34
Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	3,03
Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	2,61
Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden (EBM-Ziffer: 01510)	54,33
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	147,31
Vinorelbin ***(bei Verabreichung in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie [Carboplatin, Cisplatin])***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung	3,15
20 – 125 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) (maximale Spanne)	0,25 – 1,58
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	94,57 – 95,90
Nab-Paclitaxel ***(bei Verabreichung in Kombination mit Carboplatin)***	
Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung (BMWI Gutachten)	85,00
Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (EBM-Ziffer: 02100)	6,17
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	91,17
a: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5). AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; BMWI: Bundesministerium für Wirtschaft und Energie; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: Intravenös; nab: Nanoparticle bound; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score	

Quelle: (1-3, 6-10, 21, 22)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 3-16).

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

Für die Kostendarstellung für die Herstellung parenteraler Lösungen war bisher die Hilfstaxe Anlage 3 heranzuziehen (22). Der Presse ist zu entnehmen, dass diese Vereinbarung im Juli 2018 seitens des DAV gekündigt worden sei (23). Inwiefern die aktuelle Hilfstaxe durch den DAV wirksam gekündigt wurde und eine eventuelle Kündigung u. a. auch den Wirkstoff Pembrolizumab betrifft, ist uns nicht bekannt. Aufgrund der bestehenden Unsicherheit ziehen wir in diesem Sonderfall hilfsweise ein Gutachten der 2HM & Associates GmbH heran, welches im Auftrag des BMWI erstellt wurde. Darin wird für das Jahr 2018 eine durchschnittliche Vergütung von 85,00 € für parenterale Zubereitungen angegeben. Wir folgen dieser Erhebung und setzen diesen Richtwert i. H. v. 85,00 € einheitlich sowohl für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Lösungen als auch für parenterale Lösungen mit monoklonalen Antikörpern an (20).

Infusionszeiten und praxisklinische Betreuungen

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM 02100 ein Betrag von 6,17 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM 02101 ein Betrag von 16,99 € abrechnungsfähig. Erfolgt die Infusion als praxisklinische Betreuung mit einer Dauer von mehr als zwei Stunden sind nach EBM 01510 54,33 € abzurechnen, bei einer Dauer von mehr als sechs Stunden 151,95 € gemäß EBM 01512 (21).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prä- und Postmedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Prä- und Posthydratation mit Natriumchloridlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % und mit 8,35 € beziffert; bei Vinorelbin hingegen mit 3,15 € (250 ml). Die Kosten der Prämedikation mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der Mannitol Infusionslösung mit 9,11 € je 500 ml abgeleitet. Die Prämedikation mit 16 mg Dexamethason wird mit 2,42 € berechnet und für 20 mg Dexamethason insgesamt 2,34 € pro Behandlung. Die Kosten der Prämedikation mit 50 mg/Tag Diphenhydramin werden mit 3,03 € pro Behandlung beziffert. Bei der Prämedikation mit 50 mg Ranitidin ergibt sich ein Preis von 2,61 € pro Behandlung (Quelle: Lauer-Taxe, Stand: 15.01.2019).

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (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 3-17: 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 in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung *Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %*[a]	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	1.063.520,00 € - 1.108.315,00 €
		Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	5.780,00 €	4.254.080,00 € - 4.433.260,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 1, 8, 15)[b]	314,67 €	231.597,12 € - 241.351,89 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.539,67 €	5.549.197,12 € - 5.782.926,89 €
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung *Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)*[c]	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	2.616.895,00 € - 2.726.715,00 €
		Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	5.780,00 €	10.467.580,00 € - 10.906.860,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	314,67 €	569.867,37 € - 593.782,29 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.539,67 €	13.654.342,37 € - 14.227.357,29 €

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**
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung *Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %*[a]	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	1.063.520,00 € - 1.108.315,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	923,61 €	679.776,96 € - 708.408,87 €
		Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	2.127.040,00 € - 2.216.630,00 €
		Zweimal tägliche orale Gabe von 20 mg Dexamethason	79,56 €	58.556,16 € - 61.022,52 €
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	51,51 €	37.911,36 € - 39.508,17 €
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	44,37 €	32.656,32 € - 34.031,79 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.434,05 €	3.999.460,80 € - 4.167.916,35 €
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung *Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)*[c]	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	2.616.895,00 € - 2.726.715,00 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	923,61 €	1.672.657,71 € - 1.742.852,07 €
		Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	5.233.790,00 € - 5.453.430,00 €
		Zweimal tägliche orale Gabe von 20 mg Dexamethason	79,56 €	144.083,16 € - 150.129,72 €
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	51,51 €	93.284,61 € - 97.199,37 €
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	44,37 €	80.354,07 € - 83.726,19 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.434,05 €	9.841.064,55 € - 10.254.052,35 €

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				
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %[a]				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	1.445,00 €	1.063.520,00 € - 1.108.315,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten	104,89 €	77.199,04 € - 80.450,63 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.549,89 €	1.140.719,04 € - 1.188.765,63 €
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)[c]				
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	5.233.790,00 € - 5.453.430,00 €
		Prämedikation Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	141,95 €	257.071,45 € - 267.859,65 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	280.469,57 € - 292.239,69 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden	2.583,15 €	4.678.084,65 € - 4.874.404,05 €
		Orales Kortikosteroid z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg zweimal täglich)	123,42 €	223.513,62 € - 232.893,54 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.893,39 €	10.672.929,29 € - 11.120.826,93 €

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**
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	4.335,00 €	7.850.685,00 € - 8.180.145,00 €
		Prämedikation Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	141,95 €	257.071,45 € - 267.859,65 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	280.469,57 € - 292.239,69 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden	2.583,15 €	4.678.084,65 € - 4.874.404,05 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 8)[d]	104,89 €	189.955,79 € - 197.927,43 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.319,86 €	13.256.266,46 € - 13.812.575,82 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	5.233.790,00 € - 5.453.430,00 €
		Prämedikation Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	141,95 €	257.071,45 € - 267.859,65 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	280.469,57 € - 292.239,69 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden	2.583,15 €	4.678.084,65 € - 4.874.404,05 €
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	79,56 €	144.083,16 € - 150.129,72 €
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	51,51 €	93.284,61 € - 97.199,37 €
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	44,37 €	80.354,07 € - 83.726,19 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	5.945,41 €	10.767.137,51 € - 11.218.988,67 €

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**
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	4.335,00 €	7.850.685,00 € - 8.180.145,00 €
		Prämedikation Hydrierung: Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 l/Tag	141,95 €	257.071,45 € - 267.859,65 €
		Prämedikation Forcierte Diurese: Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	154,87 €	280.469,57 € - 292.239,69 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 6 Stunden	2.583,15 €	4.678.084,65 € - 4.874.404,05 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 5 oder 8)[d]	104,89 €	189.955,79 € - 197.927,43 €
		250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung	107,10 €	193.958,10 € - 202.097,70 €
		20 – 125 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)[e]	8,57 € – 53,55 €[e]	15.516,65 € - 101.048,85 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.435,53 € - 7.480,51 €	13.465.741,21 € - 14.115.722,37 €
Carboplatin[f] + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	5.233.790,00 € - 5.453.430,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mind. 60 Minuten	288,83 €	523.071,13 € - 545.022,21 €
		orales Kortikosteroid z. B. Dexamethason 16 mg pro Tag (8 mg zweimal täglich)	123,42 €	223.513,62 € - 232.893,54 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3.302,25 €	5.980.374,75 € - 6.231.345,75 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Carboplatin[f] + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	4.335,00 €	7.850.685,00 € - 8.180.145,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 1 und Tag 8)[d]	209,78 €	379.911,58 € - 395.854,86 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.544,78 €	8.230.596,58 € - 8.575.999,86 €
Carboplatin[f] + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	2.890,00 €	5.233.790,00 € - 5.453.430,00 €
		Orale Gabe von 20 mg Dexamethason	79,56 €	144.083,16 € - 150.129,72 €
		Diphenhydramin (50 mg/Tag, i.v.)	51,51 €	93.284,61 € - 97.199,37 €
		Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	44,37 €	80.354,07 € - 83.726,19 €
		Praxisklinische Betreuung, Dauer mehr als 2 Stunden	923,61 €	1.672.657,71 € - 1.742.852,07 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	3.989,61 €	7.224.169,55 € - 7.527.337,35 €
Carboplatin[f] + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	4.335,00 €	7.850.685,00 € - 8.180.145,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 1 und 5 oder 8)[d]	209,78 €	379.911,58 € - 395.854,86 €
		250 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung	107,10 €	193.958,10 € - 202.097,70 €
		20 – 50 ml bis 125 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %)[e]	8,57 € – 53,55 €[e]	15.516,65 € - 101.048,85 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	4.660,45 € – 4.705,43 €	8.440.071,33 € - 8.879.146,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehand-lung	Zuschlag für zytostatikahaltige parenterale Lösung	5.780,00 €	10.467.580,00 € - 10.906.860,00 €
		Infusion, Dauer mind. 10 Minuten (Tag 1, 8, 15)[b]	314,67 €	569.867,37 € - 593.782,29 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	6.094,67 €	11.037.447,37 € - 11.500.642,29 €

a: Die Bandbreite der Zielpopulation bezieht sich auf 736 – 767 Patienten (siehe 3.2.4).

b: Nab-Paclitaxel wird an den Tagen 1, 8 und 15 eines jeden Zyklus verabreicht. Zusätzliche GKV-Kosten für die Infusionstherapie können daher für drei Tage abgerechnet werden. Die Infusionsdauer für Carboplatin an Tag 1 ist hiermit bereits abgedeckt und wird nicht zusätzlich berechnet.

c: Die Bandbreite der Zielpopulation bezieht sich auf 1.811 – 1.887 Patienten (siehe 3.2.4).

d: Gemcitabin wird an den Tagen 1 und 8 verabreicht, bei Vinorelbin fällt eine Gabe jeweils an den Tagen 1 und 5 oder 1 und 8 an. Zusätzliche Kosten für die Infusionszeit können daher für diese Therapien für zwei Tage abgerechnet werden. Für Chemotherapien von Cisplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin wird daher eine praxisklinische Betreuung von mehr als 6 Stunden für den Tag 1 eines jeden Zyklus abgerechnet und zusätzlich eine Infusion von mindestens 10 Minuten für die zusätzliche Applikation von Gemcitabin bzw. Vinorelbin an den Zyklustagen 5 bzw. 8. Für Chemotherapien von Carboplatin mit Gemcitabin oder Vinorelbin wird eine Infusion von mindestens 10 Minuten für zwei verschiedene Tage berechnet.

e: Darstellung der maximalen Spanne

f: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5).

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; i.v.: Intravenös

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-15 aufgeführten Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-16 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannbreite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenspanne von 2.547 – 2.654 Patienten, welche die Zielpopulation für Pembrolizumab darstellt (siehe auch 3.2.4). Diese unterteilt sich in Patienten mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % mit einer Spanne von 736 – 767 und in Patienten mit einem PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) mit einer Spanne von 1.811 – 1.887.

Für Patienten mit einer Tumor PD-L1-Expression von mindestens 50 % (TPS ≥ 50 %) stellt Pembrolizumab als Monotherapie die zVT dar; für Patienten mit einer Tumor PD-L1-Expression unter 50 % (TPS < 50 % inkl. Nicht-Exprimierer) hingegen sind platinhaltige Chemotherapien die zVT.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-8, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung *Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %*	159.153,49 €	117.136.968,64 € - 122.070.726,83 €[b]
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung *Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)*	159.153,49 €	288.226.970,39 € - 300.322.635,63 €[c]
Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung *Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %*	137.902,30 €	101.496.092,80 € - 105.771.064,10 €[b]
	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung *Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)*	137.902,30 €	249.741.065,30 € - 260.221.640,10 €[c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 %[b]			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	105.307,35 €	77.506.209,60 € - 80.770.737,45 €
Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer)[c]			
Cisplatin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	28.570,03 €	51.740.324,33 € - 53.911.646,61 €
Cisplatin + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	15.749,65 € - 16.290,08 €	28.522.616,15 € - 30.739.380,96 €
Cisplatin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	28.992,31 €	52.505.073,41 € - 54.708.488,97 €
Cisplatin + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	14.276,33 € - 15.535,79 €	25.854.430,01 € - 29.316.035,73 €
Carboplatin[d] + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	31.917,33 €	57.802.284,63 € - 60.228.001,71 €
Carboplatin[d] + Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	18.913,01 €	34.251.461,11 € - 35.688.849,87 €
Carboplatin[d] + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	32.699,84 €	59.219.410,24 € - 61.704.598,08 €
Carboplatin[d] + Vinorelbin	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	17.165,14 € - 18.424,60 €	31.086.064,92 € - 34.767.220,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Carboplatin + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, Erstlinienbehandlung	53.951,03 €	97.705.315,33 € - 101.805.593,61 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zbAM behandelt werden.

b: Die Bandbreite der Zielpopulation bezieht sich auf 736 – 767 Patienten (siehe 3.2.4).

c: Die Bandbreite der Zielpopulation bezieht sich auf 1.811 – 1.887 Patienten (siehe 3.2.4).

d: Carboplatin ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL in dieser Off-Label-Indikation verordnungsfähig (5).

AM-RL: Arzneimittel-Richtlinie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nab: Nanoparticle bound; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; TPS: Tumor Proportion Score; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel

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

Die hier dargestellte Population umfasst erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC, die Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel in Erstlinientherapie erhalten. Die Zielpopulation wird aufgeteilt in Patienten mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % und TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer). Die Patienten im metastasierenden Stadium befinden sich im Krankheitsstadium IV (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC [7. Auflage]) ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie.

Für die hier dargestellten Populationen ist für Patienten mit TPS ≥ 50 % Pembrolizumab als Monotherapie sowie für Patienten mit TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) seit langem eine

platinbasierte Chemotherapie der Therapiestandard. Dies spiegelt sich in den Auswertungen des CRISP-Registers wider. Hier beträgt der Anteil an deutschen Patienten mit fortgeschrittenem plattenepithelialen NSCLC im palliativen Setting in der Erstlinie 49,6 % für Carboplatin-basierte Chemotherapien, wie z. B. Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Im Vergleich hierzu erhielten 12,7 % der Patienten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (24). Mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel steht neben Pembrolizumab als Monotherapie bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % erstmals eine zugelassene Kombination aus Immun- und Chemotherapie zur Verfügung, um Patienten mit plattenepithelialen NSCLC ohne Vorbehandlung mit und ohne Tumor PD-L1-Expression zielgerichtet zu behandeln. Für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel konnte eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber der zVT Pembrolizumab-Monotherapie gezeigt werden. Ein additiver Effekt der Nebenwirkung der Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie kann sich auf diese Population möglicherweise negativ auswirken. Insbesondere auch für Patienten mit hohem Remissionsdruck unter akuter Lebensgefährdung stellt die remissionsinduzierende Kombinationstherapie eine relevante Therapieoption dar. Dieser erhöhte Remissionsdruck kann grundsätzlich bei allen Patienten auftreten. Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel stellt somit in der patientenindividuellen Abwägung bei Patienten mit plattenepithelialem metastasierenden NSCLC mit PD-L1 TPS ≥ 50 % eine relevante Behandlungsalternative zur zVT Pembrolizumab-Monotherapie dar. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel steht nun auch bei Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) erstmals eine immunonkologische Chemotherapie zur Verfügung, um Patienten mit plattenepithelialen NSCLC ohne Vorbehandlung zielgerichtet zu behandeln. Für erwachsene Patienten mit metastasierendem plattenepithelialen NSCLC mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) in der Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel konnte eine große Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie Verbesserungen hinsichtlich der Morbidität, der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine deutliche Verringerung von Schweren unerwünschten Ereignissen für Patienten festgestellt werden. Es zeigte sich eine klare Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel gegenüber der zVT für alle Patienten mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) (siehe auch Modul 4C). Aufgrund der guten Datenlage für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel, die mit der KEYNOTE 407 Studie erlangt wurde, und der komplett neuen Therapiemöglichkeit wird davon ausgegangen, dass diese hoch wirksame Therapieoption in der patientenindividuellen Abwägung angeboten werden wird (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Die – in Ergänzung zu Pembrolizumab als Monotherapie für Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % – rasch erfolgte Aufnahme der Empfehlung für diese Therapie in die kürzlich aktualisierte Leitlinie der DGHO für alle Patientengruppen, also auch mit PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) bestätigt diese Annahme (25).

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante

Zielpopulation mit einem PD-L1 TPS ≥ 50 % auf 736 – 767 Patienten geschätzt und mit einem PD-L1 TPS < 50 % (inkl. Nicht-Exprimierer) auf 1.811 – 1887 Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt werden könnten. In der Versorgungsrealität ist die Patientenanzahl möglicherweise deutlich geringer. Gründe für diesen Unterschied könnten hierbei die langsame Verbreitung innovativer Therapien im Alltag und in der Fläche, andere verfügbare Therapien sowie patientenindividuelle Gründe sein.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist KEYTRUDA® nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert (1, 2).

Carboplatin ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder anderen platinhaltigen Verbindungen, in der Stillzeit, bei einer schwerwiegenden Myelosuppression, bei blutenden Tumoren sowie vorbestehender schwerer Nierenfunktionsstörung (mit Kreatinin-Clearance von ≤ 20 ml pro Minute) (3).

Nab-Paclitaxel darf gemäß Fachinformation nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Nab-Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert und soll bei Patienten mit einer Ausgangsneutrophilenzahl < 1.500 Zellen/mm^3 nicht angewendet werden (4).

Paclitaxel darf gemäß Fachinformation nicht angewendet werden bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegenüber Macrogolglycerolricinoleat (Ph. Eur.). Paclitaxel ist während der Stillzeit kontraindiziert und soll bei Patienten mit einer Ausgangsneutrophilenzahl < 1,5 × 10^9/l (< 1 × 10^9/l bei Kaposi-Sarkom [KS]-Patienten) nicht angewendet werden. Paclitaxel ist zudem bei KS-Patienten mit gleichzeitig auftretenden schwerwiegenden, unkontrollierten Infektionen kontraindiziert (6).

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 407 lagen die Raten der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten, bei 13,3 % (26).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC bei Erwachsenen erstmals eine Kombination aus Immun- und Chemotherapie zur Verfügung steht, um Patienten mit plattenepithelialem NSCLC ohne Vorbehandlung und

ohne Tumor PD-L1-Expression zielgerichtet zu behandeln, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel erhalten werden. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Kombination aus Immun- und Chemotherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe, sowie aufgrund der bekannten Nebenwirkungen der platinbasierten Chemotherapie (insbesondere Haarausfall, Neurotoxizität und Auswirkungen auf das blutbildende System).
- Die 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 in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel und damit der Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel nicht verändern.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quellen für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1, 2), Cisplatin (Cisplatin NeoCorp®) (7), Carboplatin (Carboplatin Kabi) (3), Docetaxel (DOCETAXEL KABI) (8), Gemcitabin (Gemcitabin Kabi) (9), Paclitaxel (Paclitaxel Kabi) (6), Vinorelbin (Vinorelbin PhaRes®) (10) und nab-Paclitaxel (ABRAXANE®) (4) sowie Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) zur Behandlung mit Carboplatin (5) und die Nutzenbewertung zu Pembrolizumab als Monotherapie (12, 13).

Die Kosten des zbAM und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2019) entnommen. 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 (27).

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen inklusive Begleitmedikation wurden dem EBM Q1 2019 und BMWI Gutachten sowie der Lauer-Taxe (Stand: 15.01.2019) entnommen (20, 21). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zbAM und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen (27).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht, der durchschnittlichen Körpergröße und dem durchschnittlichen Bevölkerungsalter in Deutschland wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (Mikrozensus 2017 – Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht; Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand – Durchschnittsalter nach

Geschlecht und Staatsangehörigkeit) (14, 17). Die Referenzwerte für Serumkreatinin wurden von der DocCheck Medical Services GmbH (DocCheck Flexikon 2018) angeführt (15).

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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2018.
4. Celgene Europe Limited. Fachinformation ABRAXANE® (Nab-Paclitaxel) 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: Juli 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). Letzte Änderung in Kraft getreten am: 5. Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-518/AM-RL-VI-Off-label-2019-01-05.pdf. [Zugriff am: 25.02.2019]
6. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2016.
7. Hexal AG. Fachinformation Cisplatin NeoCorp® 1 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2015.
8. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation DOCETAXEL KABI 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2018.
9. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2018.
10. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Vinorelbin PhaRes®. 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Inf.-Lsg., 5 ml. Stand: Mai 2015.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-249. Pembrolizumab. Stand: 30. Januar 2019.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). Vom 3. August 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4514/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.01.2019]

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand. Durchschnittsalter nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 31. Dezember 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Durchschnittsalter_Zensus.html. [Zugriff am: 15.01.2019]
15. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. Letzte Änderung: Februar 2018. Verfügbar unter: http://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin. [Zugriff am: 14.01.2019]
16. Medscape. Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) - MedCalc 3000. 2019. Verfügbar unter: http://reference.medscape.com/calculator/carboplatin-auc-dose-calvert. [Zugriff am: 14.01.2019]
17. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2017. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html. [Zugriff am: 15.01.2019]
18. 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.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19. April 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
20. 2HM & Associates GmbH. Ermittlung der Erforderlichkeit und des Ausmaßes von Änderungen der in der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) geregelten Preise – Ein Gutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie. 2018. Verfügbar unter: https://www.bmwi.de/Redaktion/DE/Publikationen/Studien/ermittlung-der-erforderlichkeit-und-des-ausmasses-von-aenderungen-der-in-der-arzneimittelpreisverordnung.pdf?__blob=publicationFile&v=12. [Zugriff am: 14.01.2019]
21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_1._Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
22. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. Januar 2015. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]

23. Pharmazeutische Zeitung. Nun also doch: DAV kündigt Hilfstaxe. Vom 10. Juli. 2018. Verfügbar unter: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/2018-07/nun-also-doch-dav-kuendigt-hilfstaxe/. [Zugriff am: 14.01.2019]
24. Clinical Research platform Into molecular testing treatment and outcome of non-Small cell lung carcinoma Patients (CRISP). Interim Analysis. 2018.
25. Griesinger F, Eberhardt W, Früh M, Gautschi O, Hilbe W, Hoffmann H, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/pdf/index.pdf. [Zugriff am: 14.01.2019]
26. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gumus M, Mazieres J, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. 2018. Epub 2018/10/04.
27. MSD SHARP & DOHME GMBH. Kostenberechnung für Modul 3C, Abschnitt 3.3. 2019.

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.

Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet B

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK- positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt (1, 2).

Anwendungsgebiet C

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erwachsenen angezeigt (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik zur Up-Front-Testung von unbehandelten Patienten mit NSCLC für eine Anwendung mit KEYTRUDA®

Bei Patienten mit NSCLC wird eine Untersuchung der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests empfohlen. 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.

Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab als Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie) vor Beginn einer Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit NSCLC, deren Tumoren PD-L1 exprimieren, abwägen.

Bei Patienten mit NSCLC, deren Tumoren eine hohe PD-L1-Expression aufweisen, sollte das Nebenwirkungsrisiko einer Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie mit Pembrolizumab berücksichtigt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Kombinationstherapie individuell bewertet werden.

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.

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 die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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 zur Verfügung gestellt.

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.

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“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung von Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung bei Patienten mit NSCLC

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen unter einer Pembrolizumab Kombinationstherapie häufiger auf als unter einer Pembrolizumab Monotherapie oder unter einer Chemotherapie allein, da beide Komponenten dazu beitragen. Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung.

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

Eine Dosisanpassung für KEYTRUDA® in der Regel ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

Die Daten hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei nicht vorbehandelten Patienten mit NSCLC ≥ 75 Jahren sind begrenzt. Bei Patienten ≥ 75 Jahren sollte eine Pembrolizumab-Kombinationstherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger individueller Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewendet werden.

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: aktive Metastasen des ZNS; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom); humanes Immundefizienz-Virus (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 Bilirubin über dem ULN; > 2,5-fachen Erhöhung von Alaninaminotransferase [ALT] oder Aspartataminotransferase [AST] über dem ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudien KEYNOTE 189 und KEYNOTE 407

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte sowie Patienten, deren thorakale Strahlendosis 30 Gy innerhalb der vorangegangenen 26 Wochen überschritten hatte, waren von den Studien ausgeschlossen.

ECOG Performance Status ≥ 2

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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.

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.

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 so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind.

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

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

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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.

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

Risikomanagement-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risikomanagement-Plan (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 (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) 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)

Schwerpunktinhalte 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-1-Diabetes-mellitus, diabetische Ketoazidose, Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis
        - Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)
    - Andere immunvermittelte Nebenwirkungen einschließlich:

- Uveitis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen nach Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose
- Potenzielles Risiko von Komplikationen bei allogenen Stammzelltransplantationen (allo-SZT) einschließlich „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) bei Patienten, die zur Behandlung ihrer malignen hämatologischen Erkrankungen vorher Pembrolizumab erhalten haben oder nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allo-SZT in der Krankengeschichte

  - Infusionsbedingte Reaktionen

- Angaben wie arzneimittelsicherheitsrelevante Bedenken durch angemessene Überwachung und Behandlung zu minimieren sind.
- Erinnerung, die Informationsbroschüre für den Patienten, sowie die Patientenkarte abzugeben.

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

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenkarte

Schwerpunktinhalte 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 3-19: 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-P087 einreichen: Klinische Phase-II–Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P013 einreichen: Phase-Ib-Multi-Kohorten-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen – Abschließender Studienbericht	1Q 2019
3. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem HL – Abschließender Studienbericht	2Q 2021
4. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: 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 den Studien zu NSCLC (P001, P010, P024 und P042) sowie zu Urothelkarzinom (KN045, KN052), HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil	2Q 2020 2Q 2019 4Q 2021 4Q 2024
5. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für P052 einreichen: Klinische Phase-II–Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten mit fortgeschrittenem/nicht resezierbarem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Abschließender Studienbericht	2Q 2019
6. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den Studienbericht für P361 einreichen: Randomisierte, kontrollierte klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab mit oder ohne Platin-basierter Kombinationschemotherapie versus Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom – Studienbericht	4Q 2019
7. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023

Beschreibung	Fällig am
8. Wirksamkeits-Studie nach Zulassung (PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P407 einreichen: Randomisierte, doppelblinde, Phase-III-Studie mit Carboplatin - Paclitaxel/nab-Paclitaxel Chemotherapie mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierendem plattenepithelialem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
DMFS: Fernmetastasenfreies Überleben; HL: Hodgkin Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich; IHC: Immunhistochemie; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Rezidivfreies Überleben; RNA: Ribonukleinsäure	

Quelle: (3)

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 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 3-20 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

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

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.

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.

Tabelle 3-20: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Pneumonitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Immunvermittelte Kolitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Immunvermittelte Hepatitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Immunvermittelte Nephritis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Immunvermittelte Endokrinopathien Hypophysitis (einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebennieren-insuffizienz) Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis) Typ-1-Diabetes mellitus	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Risiko immunvermittelter Endokrinopathien (Hypophysitis [einschließlich Hypophysenunterfunktion und sekundärer Nebenniereninsuffizienz]; Schilddrüsenerkrankung (Hypothyreose, Hyperthyreose und Thyreoiditis); Typ-1-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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Risiko schwerer Hautreaktionen, einschl. SJS und TEN, 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spender-organen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Risiko anderer immunvermittelter Nebenwirkungen (Uveitis, Myositis, Pankreatitis, Myokarditis, Guillain-Barré-Syndrom, Abstoßung solider Organtransplantate bei Empfängern von Spenderorganen im Anschluss an die Behandlung mit Pembrolizumab, Enzephalitis, Sarkoidose), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängen, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben (Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis, Enzephalitis sind ebenso in Abschnitt 4.2 beschrieben), einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von Enzephalitis und Sarkoidose nach Markteinführung.
Wichtige identifizierte Risiken: Infusionsbedingte Reaktionen		
Infusionsbedingte Reaktionen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse		
Gastrointestinale Perforation in Folge einer Kolitis	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen - Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltrans-plantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, 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. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN013, KN087, KN204)

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen - Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzell-transplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: • Schulungs- und Informationsmaterial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten • Mit PSUR Einreichung 2019: Kumulative Überprüfung der Literatur, der klinischen Studien und der Fälle von GVHD nach Markteinführung nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte
Wichtige potentielle Risiken: Immunogenität		
Immunogenität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Risiko einer Immunogenität, die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Durchführung von Anti-Drug-Antikörper (ADA) Bewertungen in verschiedenen, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien bei unterschiedlichen Tumorarten im Pembrolizumab-Studienprogramm
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Patienten mit aktiver, systemischer Autoimmunerkrankung ist in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Zusammen-fassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit HIV oder Hepatitis B oder Hepatitis C Infektion	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Das Fehlen von Daten zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung im pädiatrischen Prüfplan (PIP): Eine Phase-I/II-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Kindern mit fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor oder Lymphom (KN051)
Schwangerschaft, Stillzeit und Fertilität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • Die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit ist in den Abschnitten 4.6 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Langzeitsicherheit	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Sicherheit bei Patienten-populationen verschiedener ethnischer Herkunft	Keine Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: • Sicherheitsüberwachung in laufenden, weltweiten, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab
Mögliche pharmakodynamische Wechselwirkungen mit systemischen Immunsuppressiva	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit vormaliger Überempfindlichkeit gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
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	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: • 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: • Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung
ADA: Anti-Drug-Antikörper; GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HL: Hodgkin-Lymphom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PIP: Pädiatrischer Prüfplan; PSUR: Periodic Safety Update Report; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse		

Quelle: (4)

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.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® beträgt 200 mg zur intravenösen Gabe über 30 Minuten alle 3 Wochen.

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.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Tabelle 3-21: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Modifikation der Behandlung**
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[a]
	Grad 3 oder 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[a]
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[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 bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[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 ULN	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[a]
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über ULN oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über ULN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Modifikation der Behandlung**
	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
Hautreaktionen	Grad 3 oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[a]
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben[a]
	Grad 3 oder 4 Myokarditis Grad 3 oder 4 Enzephalitis Grad 3 oder 4 Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	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: Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0-1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann. ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist bei Grad 4 oder wiederholt auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-21 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, müssen die Patientenkarte erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA® informiert werden.

Art der Anwendung

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

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden. Die Fachinformationen der in Kombination gegebenen Chemotherapeutika sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur besseren Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel sollten Name sowie Chargennummer des angewendeten Arzneimittels eindeutig vermerkt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. 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. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

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 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 Leberenzymerhöhung 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. Hypothyreose wird bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (HNSCC) und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten 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.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von SJS und TEN wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Anzeichen oder Symptomen von SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und

der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose und Enzephalitis.

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 Nebenwirkung.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom (HL), die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (allo-HSZT) unterzogen, wurden Fälle von GVHD und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, 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.

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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung

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

- Vor der Rekonstitution kann die Durchstechflasche mit dem lyophilisierten Pulver bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Fügen Sie unter aseptischen Bedingungen 2,3 ml Wasser für Injektionszwecke hinzu, um eine 25 mg/ml (pH 5,2 – 5,8)-Lösung von KEYTRUDA® zu erhalten. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 10 mg (0,4 ml), um die Entnahme von 50 mg KEYTRUDA® pro Durchstechflasche sicherzustellen. Nach Rekonstitution enthält 1 ml des Konzentrats 25 mg Pembrolizumab.
- Um Schaumbildung zu vermeiden, lassen Sie das Wasser an der Wand der Durchstechflasche entlang und nicht direkt in das lyophilisierte Pulver rinnen.

- Schwenken Sie die Durchstechflasche langsam, um das lyophilisierte Pulver zu rekonstituieren. Warten Sie bis zu 5 Minuten, bis die Blasen verschwunden sind. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Rekonstituiertes KEYTRUDA® ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 2 ml (50 mg) KEYTRUDA® und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 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.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionskanüle gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glukoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 24 Stunden bei 2°C bis 8°C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 24 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25°C) umfassen. 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: 3 Jahre für das Pulver/2 Jahre für das Konzentrat

Nach Rekonstitution und Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte oder verdünnte Lösung umgehend verwendet werden. Die rekonstituierte oder verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 24 Stunden nach Rekonstitution/Verdünnung kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. 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).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 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 beigefügt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten European Public Assessment Reports (EPAR) (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

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. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
2. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März 2019.
3. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: März 2019.
4. MERCK SHARP & DOHME B.V. NL-Haarlem. Risk Management-Plan (RMP): KEYTRUDA®. Stand: Januar 2019.