Dokumentvorlage, Version vom 16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

Erstlinienbehandlung als Monotherapie des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)

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

Stand: 29.11.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis **1**
Tabellenverzeichnis **3**
Abbildungsverzeichnis **5**
Abkürzungsverzeichnis **6**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **9**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 113
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 114

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 116

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren 19
Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Kopf-Hals-Tumoren 20
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx 22
Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx samt anatomischen Unterbezirken 22
Tabelle 3-5: Wichtigste Änderungen der T- und N-Klassifikation in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation 25
Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland 33
Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland 34
Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland in den Jahren 2005-2014 36
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C31) für Deutschland für das Jahr 2018, 2019 und die kommenden fünf Jahre 38
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region 40
Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region 42
Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region 44
Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten und eine PD-L1-Expression aufweisen (CPS ≥ 1) 46
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten in der GKV 46
Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation 47
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 48
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 62
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 65

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 71

Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT 73

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 75

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 79

Tabelle 3-25: 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) 81

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 84

Tabelle 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung 96

Tabelle 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung 100

Tabelle 3-29: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA® 102

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 115

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren 15

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland für das Jahr 2014. 35

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation..... 40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
Abs.	Absatz
allo-HSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
CPS	Combined Positive Score
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DDD	Defined Daily Dose
dl	Deziliter
DMFS	Distant-metastasis-free Survival (Fernmetastasenfreies Überleben)
DOI	Depth of Invasion (Invasionstiefe)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBV	Epstein-Barr-Virus
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
ENE	Extranodal Extension (Extrakapsulläre Ausbreitung)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G1-L1-W1	• G1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau • L1: Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre • W1: durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft versus Host Disease (Graft-versus-Host-Krankheit)

Abkürzung	**Bedeutung**
HL	Hodgkin-Lymphom
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HPV	Humane Papillomviren
ICD	International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IHC	Immunhistochemisch
IU	International Unit
k. A.	Keine Angabe
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
M	Metastasis (Metastasen)
m^2	Quadratmeter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomografie
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n	Anzahl an Patienten
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Pathologisch
PAES	Post-authorisation Efficacy Study (Postautorisierungs-Wirksamkeitsstudie)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 2
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Periodic Safety Update Report (Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RFS	Recurrence-free Survival (Rezidivfreies Überleben)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
R/R	Rezidivierend oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Tumor (Primärtumor)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastase)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal (Oberer Wert des Normalbereichs)
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.

Das Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurde mit der Zulassung vom 14. November 2019 um „KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)“ erweitert (1).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet A handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen (1). Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patienten befinden sich im palliativen Setting.

Die MSD SHARP & DOHME GMBH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) und wählt Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA Beratung

Am 28. November 2018 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA (Vorgangsnummer 2018-B-208) zur zVT für die Anwendungsgebiete „KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) angezeigt“ und „KEYTRUDA ist in Kombination mit Platin und 5-Fluorouracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region angezeigt.“ statt. Das vorliegende Anwendungsgebiet A befasst sich mit KEYTRUDA als Monotherapie. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 18.02.2019 festgehalten (2).

Folgende zVT wurde vom G-BA bestimmt:

- "Cetuximab + Cisplatin oder Carboplatin + 5-FU

  oder

- Radiochemotherapie mit Cisplatin ± 5-FU

  (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)

  oder

- Cisplatin + Docetaxel + 5-FU als Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie (nur für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region) (2)"

Der G-BA bestimmte bei der Herleitung der zVT eine Subpopulation aus „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region", für die neben der zVT Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU auch Radiochemotherapien als zVT infrage kommen. Er verdeutlicht dabei, dass es sich bei dieser Subpopulation um Patienten handelt, die nach einer kurativ intendierten Therapie im lokal fortgeschrittenen Stadium ein Lokalrezidiv erlitten haben, wie der folgenden Passage aus der finalen Niederschrift entnommen werden kann:

„Vom betrachteten Anwendungsgebiet sind auch Patienten umfasst, welche ein lokales Rezidiv aufweisen. Auch wenn davon ausgegangen wird, dass eine kurative Intervention nicht mehr regelhaft in Betracht gezogen wird, kann gemäß vorliegender Evidenz für diese Patienten auch im Übergang in die palliative Therapiesituation eine erneute lokale Intervention in Form einer Radiochemotherapie in Frage kommen" (2).

Der G-BA bestätigt, dass eine kurative Situation bei Patienten mit einem Rezidiv nicht mehr regelhaft gegeben ist und somit lediglich einen Einzelfall darstellt. Das Anwendungsgebiet von KEYTRUDA® umfasst Patienten, für die eine palliative Therapie infrage kommt. Somit stellt die kurativ intendierte Radiochemotherapie sowie eine Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie/Radiochemotherapie eine für dieses Patientenkollektiv nicht geeignete Therapie dar. Aus diesem Grund wählt MSD ausschließlich Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU als zVT (2).

Im Anschluss an das Beratungsgespräch kam es zu einer Änderung des ursprünglich geplanten Anwendungsgebietes von „KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) angezeigt" zu „KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1)" (1). Aus Sicht von MSD

hat die Änderung des Abwendungsgebiets aus folgenden Gründen keinen Einfluss auf die vom G-BA bestimmte zVT:

- Anwendung nur bei nicht resezierbaren Rezidiven: Nicht resezierbare Tumore werden medikamentös therapiert. Der G-BA hat eine medikamentöse zVT für das Anwendungsgebiet bestimmt (2).

- Anwendung nur bei PD-L1-exprimierenden Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 1: PD-L1 ist ein prädiktiver Biomarker für Kopf-Hals-Tumoren (siehe auch „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ in Abschnitt 3.2.1), der derzeit noch nicht in den Therapieempfehlungen der Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Settings berücksichtigt wird. Pembrolizumab ist die erste Substanz bei Kopf-Hals-Tumoren, die an eine Biomarkertestung auf PD-L1-Expression geknüpft ist.

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 beruhen auf der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und der finalen Niederschrift zum G-BA-Beratungsgespräch (1, 2).

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) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-208. Stand: 18. Februar 2019. 2019.

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 der Kopf-Hals-Tumoren

Die Erkrankung der Kopf-Hals-Tumoren ist sehr heterogen und umfasst unterschiedliche Tumorentitäten und Therapiesituationen. Es handelt sich hierbei um maligne Neubildungen der oberen Speise- und Atemwege (oberer Aerodigestivtrakt) (1). Hierunter fallen u. a. die Lippe, verschiedene Kompartimente der Mundhöhle [z. B. Mundboden, Zunge und Rachen (Pharynx)], Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, Mittelohr und Kehlkopf (Larynx) (siehe Abbildung 1).

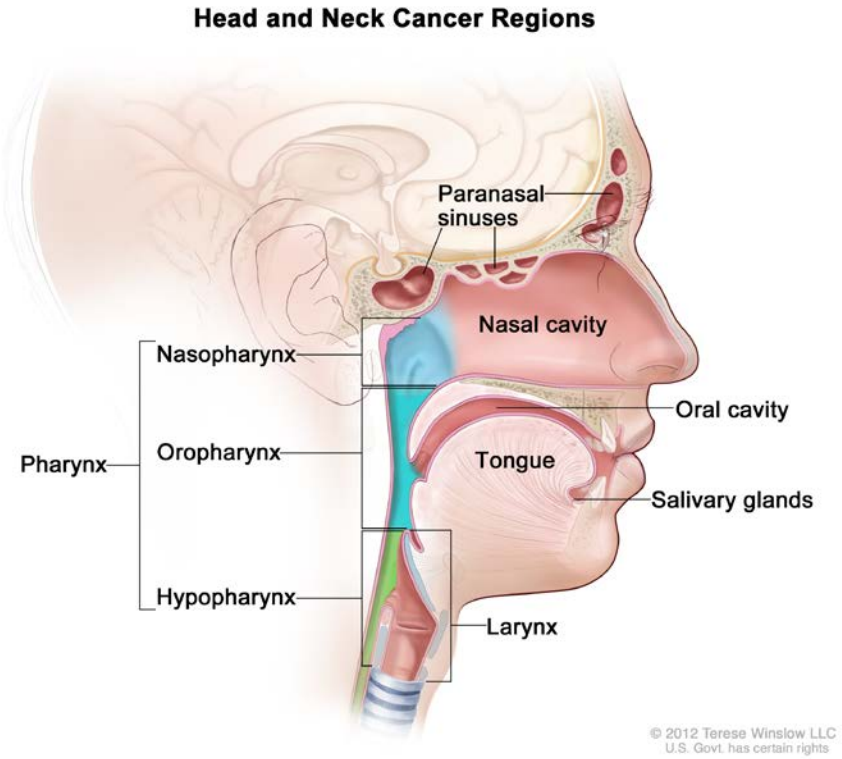

Abbildung 1: Anatomische Regionen von Kopf-Hals-Tumoren

Quelle: (2)

Den größten Anteil der Kopf-Hals-Tumoren, gemäß der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases-, ICD-10 C00-C14, C32), machen maligne Neubildungen des Pharynx (48,5 %; ICD-10 C10-C13) und maligne Neubildungen der Mundhöhle aus (29,5 %; ICD-10 C00-C06), gefolgt von malignen Neubildungen des Larynx (22,0 %; ICD-10 C32) (3). Maligne Neubildungen des Pharynx beschränken sich in Europa und der westlichen Welt größtenteils auf den untersten Teil des Pharynx (Hypopharynx) und den Mundrachen (Oropharynx) (siehe Abbildung 1). Maligne Neubildungen des Nasenrachens (Nasopharynx) treten in Zentraleuropa und Nordamerika sporadisch mit einer Inzidenz von 0,5-2 pro 100.000 Erwachsene auf und entsprechen 0,2 % aller Tumorerkrankungen (4, 5). In Deutschland machen Tumoren des Nasopharynx 2,4 % der Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C32) aus (3). In einigen geografischen Regionen wie Asien, vor allem Südchina, und Teilen Nordafrikas ist das Nasopharynxkarzinom hingegen mit einer Inzidenz von 25-30 pro 100.000 Erwachsenen endemisch und größtenteils auf eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) zurückzuführen (4, 5). Weitere in Europa äußerst seltene Tumoren betreffen die Nasenhaupthöhle bzw. die Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30, C31). Sie stellen nur 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6). Auch Tumoren des Mittelohrs gelten in Deutschland als selten. Im Jahr 2014 wurden insgesamt 900 Tumorneuerkrankungen der Nase, des Mittelohrs und der Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31) registriert (7). Das Robert Koch-Institut (RKI) zählt diese Entitäten zu den seltenen Lokalisationen (7).

Histologische Klassifikation der Kopf-Hals-Tumoren

Histopathologisch werden bei Kopf-Hals-Tumoren die folgenden Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome, Schleimhautmelanome, Lymphome und Sarkome (8, 9). Plattenepithelkarzinome machen in Deutschland einen Anteil von etwa 86,8 % (84,1-91,1 %) aller Kopf-Hals-Tumoren aus (10-17). Je nach anatomischer Region variiert der prozentuale Anteil an Plattenepithelkarzinomen: Im Bereich der Mundhöhle und des Pharynx (ICD-10 C00-C14) sind 90 % aller Kopf-Hals-Tumoren Plattenepithelkarzinome, bei malignen Neubildungen des Larynx (ICD-10 C32) nahezu 100 % (7). Auch bei malignen Neubildungen von Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhle (ICD-10 C30-C31) sind Plattenepithelkarzinome der häufigste histologische Subtyp.

Zwar sind etwa 90 % der in Deutschland selten vertretenen Kopf-Hals-Tumoren des Nasopharynx (ICD-10 C11) Plattenepithelkarzinome (4), jedoch werden diese Tumoren meist als eigene Entität betrachtet: Sie unterscheiden sich von anderen Kopf-Hals-Tumoren in ihrer Epidemiologie, ihren Eigenschaften, ihrer Histopathologie und ihrer Behandlungsstrategie sowie dem Ansprechen auf die Therapie (18-20). So gibt auch die European Society for Medical Oncology (ESMO) für Karzinome des Nasopharynx und für Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region getrennte Therapieempfehlungen aus (21, 22).

Aufgrund der Heterogenität der unter dem Begriff „Kopf-Hals-Tumor“ zusammengefassten Erkrankungen ist die Anzahl an Therapiemodalitäten hoch und die Behandlung generell komplex. Für die Wahl der Therapie spielen neben der Tumorlokalisation auch die Tumorhistologie und das Tumorstadium eine wichtige Rolle (22, 23).

Ursache/Risikofaktoren

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie epigenetischen Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (24). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden, oder die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese) angeregt wird (25). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle bei dem Prozess der Krebsentstehung: Einige Tumoren besitzen z. B. die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen, so auch das Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (26). Hierbei spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (26-28). Weitere Ausführungen dazu sind im Abschnitt „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ zu finden.

Als Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region jeglicher Lokalisation sind Tabakkonsum und Alkoholgenuss (besonders in Kombination) bekannt (7, 29). Eine chronische Infektion mit humanen Papillomviren (HPV), vor allem mit einem der Hochrisikotypen wie HPV16, begünstigt vorwiegend die Entstehung von Tumoren des Zungengrundes, des Oropharynx und der Tonsillen (1, 7, 29, 30). Weitere mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Karzinomen der Mundhöhle sind eine einseitige, vitaminarme Ernährung mit hohem Fleischkonsum, unzureichende Mundhygiene, mechanische Irritationen (z. B. durch schlecht sitzenden Zahnersatz), Diabetes vom Typ 2 und ausgeprägte Immunschwächen (7). Larynxkarzinome können zusätzlich durch eine beruflich bedingte Exposition gegenüber Asbest, Nickel, Chromaten, Arsen oder polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen entstehen (7). So ist z. B. das Larynxkarzinom bei Asbestexposition und bei ionisierenden Strahlen (z. B. durch Uran) als Berufskrankheit anerkannt (31).

Auch sozioökonomische Faktoren können einen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung ausüben. So zeigte z. B. eine Meta-Analyse mit 41 eingeschlossenen Studien aus über 15 Ländern, dass das Risiko der Erkrankung an Tumoren der Mundhöhle bei Menschen mit einem niedrigeren Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit und/oder niedrigeren Einkommen im Vergleich zu Menschen mit einem höheren sozialen und ökonomischen Status erhöht ist, da sich diese Faktoren direkt oder indirekt auf den Lebensstil auswirken können (32).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose der Kopf-Hals-Tumoren

Kopf-Hals-Tumoren stellen weltweit die sechsthäufigste Krebserkrankung dar und machten in Deutschland im Jahr 2014 knapp 3,6 % aller Tumorerkrankungen aus (7, 33). Im Jahr 2014 erkrankten in Deutschland insgesamt 17.270 Patienten an Kopf-Hals-Tumoren. Davon entfielen 12.683 auf Männer und 4.587 auf Frauen (34). Den größten Anteil machten bei beiden Geschlechtern Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) mit 74,5 % aus (72,1 % bei Männern und 81,0 % bei Frauen), gefolgt von Tumoren des Larynx (ICD-10 C32) mit 20,3 % (23,5 % bei Männern und 11,4 % bei Frauen). Die restlichen Tumoren verteilen sich auf Nasenhöhle und Mittelohr sowie Nasennebenhöhlen (ICD-10 C30-C31) (7).

Das mediane Erkrankungsalter lag für das Jahr 2014 im Falle von Tumoren der Lippe, der Mundhöhle und des Rachens für Männer und Frauen bei jeweils 63 und 66 Jahren. Im Falle von Larynxkarzinomen betrug das mediane Erkrankungsalter 66 Jahre bei Männern und 65 Jahre bei Frauen (7).

Für das Jahr 2019 wird die Anzahl an Neuerkrankungen an Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C32) insgesamt auf 18.032 geschätzt, hiervon 12.851 Männer und 5.181 Frauen (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9). Die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten für die Gesamtheit der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sind bei Männern langfristig auf höherem Niveau stabil geblieben bzw. leicht rückläufig, während sie bei Frauen langfristig angestiegen sind. Grund hierfür könnte ein Anstieg im Tabak- und Alkoholkonsum sein (29). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate (Jahr 2013) der Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C32) beträgt im Allgemeinen bei Männern 51 % und bei Frauen 61 % (29). Die höchsten relativen 5-Jahres-Überlebensraten zeigen Patienten mit bösartigen Neubildungen der Lippe (89 %) und der Parotis (ca. 73 %). Bei den restlichen Kopf-Hals-Tumoren liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate zwischen ca. 29 % (Hypopharynx) und 67 % (Larynx, Nasenhöhle und Mittelohr) (35).

Eine günstige Prognose besteht für Patienten, deren Krebserkrankung im Frühstadium diagnostiziert wird (Stadium I-II): Fünf Jahre nach erfolgter Behandlung leben 60-90 % dieses Patientenkollektivs frei von Tumoren (36). Die Entstehung eines Rezidivs oder weiterer Primärtumoren bleibt jedoch ein bestehendes Risiko (8).

Die Mehrheit der Patienten wird jedoch in einem fortgeschrittenen Stadium erstmals diagnostiziert (Stadium III-IVC) (33). Die Prognose der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Stadium ist ungünstig: In der Fachliteratur wird berichtet, dass nach erfolgter Behandlung ungefähr 50-60 % dieser Patienten ein lokoregionäres Rezidiv entwickeln; in knapp 20-30 % bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Behandlung (33, 37, 38). Die Prognose für Patienten, die sich im metastasierenden oder rezidivierenden Setting befinden, ist äußerst schlecht. Zudem gestaltet sich die Therapie dieser Patienten, bedingt durch ihren Lebensstil und Krankheitsgeschichte, oftmals als schwierig: Durch starken Tabak- und/oder Alkoholkonsum weisen viele Patienten kardiovaskuläre oder pulmonale Komorbiditäten auf. Auch können krankheitsbedingte Komplikationen wie Infektionen, Hyperkalzämie, Schmerzen oder Blutungen auftreten (33). Die mediane Überlebenszeit bei metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region beträgt sechs bis neun Monate (38-40).

Darüber hinaus besteht ein Unterschied in der Prognose HPV- und nicht-HPV-bedingter Kopf-Hals-Tumoren. Für HPV-bedingte Kopf-Hals-Tumoren ist generell eine günstigere Prognose beschrieben (1). Zu den Kopf-Hals-Tumoren, die durch eine HPV-Infektion bedingt sind, gehören vorwiegend Tumoren des Zungengrunds (ICD-10 C01), der Tonsillen (ICD-10 C09) und des Oropharynx (ICD-10 C10) (1, 30). Eine HPV-Infektion beeinflusst jedoch nicht die Wahl der Krebstherapie (41).

Klinische Symptome bei Kopf-Hals-Tumoren

Während der Frühstadien verläuft das Wachstum von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region oftmals symptomlos, was zu einer Verzögerung der Diagnose und auch der Behandlung führt. Dazu beitragen kann auch eine anfängliche Fehlinterpretation des Befundes, z. B. als Druckstelle oder Bissverletzung (23). Bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms im Bereich der Mundhöhle ist jegliche Veränderung der Mundschleimhaut mit Gewebeüberschuss und/oder Gewebedefekt sowie eine Farbveränderung oder Verfärbung der Schleimhaut verdächtig; von Patienten werden speziell Veränderungen der Mundschleimhaut oft nicht wahrgenommen oder nicht als bedrohlich interpretiert (23). Im Falle von Larynxkarzinomen z. B. können sichtbare Gewebsveränderungen weder durch den Patienten noch durch den Arzt direkt entdeckt werden, da die Larynxschleimhaut nicht für eine direkte Inspektion zugänglich ist (31). Im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf von Kopf-Hals-Tumoren treten meistens anfänglich über längere Zeiträume andauernde Symptome auf, die z. B. Kau- und Schluckbeschwerden, Veränderungen der Stimme oder Kopfschmerzen und Fatigue umfassen (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Klinische Symptome von Kopf-Hals-Tumoren

Schleimhautveränderungen	**Beschwerden im Mund- und Halsbereich**	**Sonstige Symptome**
• Wunde Stellen mit eventuellen Blutungen über einen Zeitraum > 2 Wochen • Weiß-rötliche Schleimhautveränderungen, die sich härter anfühlen als die übrige Schleimhaut (Leukoplakie) • Taubheitsgefühl der Haut oder Schleimhaut über einen Zeitraum > 2 Wochen	• Anhaltende Heiserkeit über einen Zeitraum von > 4-6 Wochen • Räusperzwang und/oder Veränderung der Stimme • Schluck- und/oder Kaubeschwerden • Fremdkörpergefühl im Bereich des Mundbodens, der Zunge oder des Halses oder beim Schlucken • Kieferschwellungen (Zahnprothese passt nicht mehr oder fühlt sich unangenehm an) • Unklare Zahnlockerung, die nicht mit einer Parodontalerkrankung assoziiert ist und ggf. Zahnverlust • Andauernde Halsschmerzen, eventuell ausstrahlend in Ohren oder Kopf • Schwellung am Hals • Lymphknotenschwellung	• Schwierigkeiten beim Sprechen • Schwierigkeiten beim Atmen, behinderte (zum Teil einseitige) Nasenatmung in Verbindung mit Nasenbluten • Unklares Bluthusten bzw. unklare Blutungen • Häufige Kopfschmerzen, Ohrenschmerzen oder Ohrgeräusche, schlechtes Hören • Länger bestehender Mundgeruch • Fatigue • Leistungsabfall • Appetitlosigkeit • Gewichtsabnahme
Quellen: (23, 31, 42)		

Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Kopf-Hals-Tumors wird dieser zunächst mittels klinischer und/oder bildgebender Verfahren bestätigt. In Abhängigkeit von Lokalisation, Stadium und Ausbreitung des Tumors können unterschiedliche Verfahren zum Einsatz kommen. Spiegeluntersuchungen oder eine Endoskopie gehören zur klinischen Primärdiagnostik von Tumoren der Mundhöhle und des Larynx (23, 31). Zudem sollte bei Larynxkarzinomen eine Panendoskopie (Ösophagoskopie, Tracheobronchoskopie, Pharyngoskopie, Mikrolaryngoskopie und die Inspektion der Mundhöhle) zum Ausschluss von Zweitkarzinomen durchgeführt werden (31). Über die Endoskopie hinaus können bildgebende Maßnahmen eingesetzt werden, wie z. B. Ultraschalldiagnostik, Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT), Röntgen-Thorax oder CT-Thorax. Weiterhin kann bei besonderer Indikationsstellung die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-CT zum Einsatz kommen (siehe Tabelle 3-2) (23). Bei Larynxkarzinomen wird z. B. bei größeren Karzinomen eine kontrastverstärkte CT und/oder eine MRT empfohlen, da die gesamte Ausdehnung bei größeren Karzinomen nicht anhand der Endoskopie beurteilt werden kann, wodurch die Bildgebung in Form von CT und/oder MRT unabdingbar wird (31).

Tabelle 3-2: Diagnostische Verfahren zur Identifizierung von Kopf-Hals-Tumoren

Verfahren	**Beschreibung**
Allgemeine und klinische Untersuchung	
Anamnese und physikalische Untersuchung	Aktuelle Beschwerden, Krankheitsgeschichte und Risikofaktoren der Patienten werden erfasst. Es findet eine Begutachtung einsehbarer Bereiche von Mund und Rachen sowie Nasenhöhle, Ohren, tiefere Rachenbereiche und Kehlkopf unter Zuhilfenahme eines Spiegels statt.
Endoskopie (ggf. Laryngoskopie) und Biopsie	Die Spiegelung der oberen Speise- und Atemwege (Endoskopie oder Laryngoskopie) unter Narkose dient der Sichtung des Tumors. Eine Gewebeprobe kann zur Untersuchung im Labor entnommen werden (Biopsie).
Bildgebende Verfahren	
Sonografie (Ultraschalluntersuchung)	Sollte sich der Tumor bereits über seinen eigentlichen Entstehungsort hinaus ausgebreitet haben, lassen sich mittels der Sonografie vergrößerte Lymphknoten erkennen. Aus verdächtigen Lymphknoten können Zellen mit einer dünnen Nadel (Feinnadelpunktion) entnommen und untersucht werden.
CT und MRT	Zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Mundhöhlenkarzinoms sollten eine CT oder MRT durchgeführt werden. Wird eine Bildgebung zur Festlegung der lokalen Ausdehnung eines Larynxkarzinoms indiziert, sollen eine kontrastverstärkte CT und/oder eine MRT durchgeführt werden.
PET	Die PET zählt nicht zu den Standardverfahren bei der Kopf-Hals-Tumor-Diagnostik und sollte nur in Ausnahmefällen genutzt werden. Grundsätzlich ist sie als alleinige Methode wesentlich weniger aussagekräftig als in Kombination mit CT, weswegen sie in Kombination durchgeführt werden sollte.

Verfahren	Beschreibung
PET-CT	Die PET in Kombination mit CT ermöglicht eine genauere Darstellung der Tumorausbreitung und –streuung, insbesondere im Hinblick auf Fernmetastasen. Gemäß der S3-Leitlinie zu Mundhöhlenkarzinomen aus dem Jahr 2012 hat die PET-CT allerdings keinen Stellenwert in der Primärdiagnostik der lokalen Ausdehnung des Karzinoms. Der G-BA hat im März 2017 gemäß § 91 SGB V entschieden, dass PET-CT bei Kopf-Hals-Tumoren zur Regelleistung gehört und somit als wichtige diagnostische Maßnahme in speziell indizierten Fällen eingesetzt werden kann.
CT: Computertomografie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MRT: Magnetresonanztomografie; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; SGB: Sozialgesetzbuch Quellen: (23, 31, 43-45)	

Im Rahmen der Diagnostik eines Oropharynxkarzinoms empfiehlt sich auch ein Test auf chronische HPV-Infektion, um eine virusbedingte Krebserkrankung ggf. auszuschließen (22).

Nach Identifizierung des Primärtumors erfolgt eine Einteilung in Stadien gemäß der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM)-Klassifikation. Diese wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Stadieneinteilung der Kopf-Hals-Tumoren

Die Stadieneinteilung des Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe bzw. Ausbreitung des Primärtumors (T), den Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M) sowie der Kriterien der Union for International Cancer Control (UICC).

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie. So werden Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit einem Primärtumor im Stadium I-II z. B. mittels Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region in lokal fortgeschrittenen Stadien (Stadien III-IVB) bleibt die Behandlungsintention kurativ, allerdings rücken hier systemische, multimodale Therapien in den Vordergrund. Hierzu gehören vor allem Platin-basierte Chemotherapien in Kombination mit einer Strahlentherapie (Radiochemotherapie) und ggf. einer Resektion (22, 23, 31). Im Gegensatz dazu werden Patienten mit metastasierenden Tumoren (Stadium IVC) in der Regel palliativ behandelt. Neben der alleinigen Chemotherapie sind auch die Strahlentherapie oder Resektion als Einzelverfahren möglich, wenngleich ihre Anwendung laut den deutschen Leitlinien keinen Regelfall darstellt (22, 23, 31). Für Patienten, die nach Behandlung des Primärtumors an einem Rezidiv erkranken, folgt analog zur Behandlung metastasierender Tumoren in der Regel eine palliative Therapie (22, 23, 31). Eine erneute Lokaltherapie in Form einer Radiochemotherapie stellt keinen regelhaften Fall dar (46). Seit dem Jahr 2018 stellt die Immuntherapie eine weitere Behandlungsmodalität für metastasierende oder rezidivierende Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Therapie dar (47).

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren wurde im Januar 2017 aktualisiert und befindet sich nun in der 8. Auflage. Da sich ein Großteil der Literatur bisher noch auf die 7. Auflage bezieht, und auch die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie KEYNOTE 048 auf der 7. Auflage basierten, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär die Klassifikation der 7. Auflage herangezogen (siehe Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Der Vollständigkeit halber werden im Anschluss an die Darstellung der 7. Auflage der TNM-Klassifikation die wichtigsten Änderungen zwischen der 7. und 8. Auflage vorgestellt.

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx

Stadium	**Primärtumor (T)**	**Lymphknoten (N)**	**Metastasen (M)**
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T1, T2 T3	N1 N0, N1	M0 M0
Stadium IVA	T1, T2, T3 T4a	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Stadium IVB	T4b Jedes T	Jedes N N3	M0 M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor Quelle: (48)			

Tabelle 3-4: TNM-Klassifikation von Kopf-Hals-Tumoren der Lippe, Mundhöhle, Pharynx und Larynx samt anatomischen Unterbezirken

	Lippe und Mundhöhle		**Pharynx[a]**		**Larynx**		
Klassi-fikation	**Lippe**	**Mund-höhle**	**Oro-pharynx**	**Hypo-pharynx**	**Supraglottis**	**Glottis**	**Subglottis**
T-Klassifikation							
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden						
T0	Kein Anhalt für Primärtumor						
Tis	Carcinoma in situ						

	Lippe und Mundhöhle		**Pharynx[a]**		**Larynx**		
Klassi-fikation	**Lippe**	**Mund-höhle**	**Oro-pharynx**	**Hypo-pharynx**	**Supraglottis**	**Glottis**	**Subglottis**
T1	≤ 2 cm		≤ 2 cm	≤ 2 cm und auf einen Unter-bezirk beschränkt	Ein Unterbezirk, normal bewegliche Stimmlippen	Auf Stimmlippen begrenzt, normal bewegliche Stimmlippen T1a: Eine Stimmlippe T1b: Beide Stimmlippen	Begrenzt auf Subglottis
T2	> 2-4 cm		> 2-4 cm	> 2-4 cm oder mehr als ein Unter-bezirk	Schleimhaut von mehr als einem Unter-bezirk von Supraglottis/ Glottis oder Schleimhaut eines Areals außerhalb Supraglottis, keine Larynx-fixation	Ausbreitung auf Supra- oder Subglottis, einge-schränkte Stimm-lippen-beweg-lichkeit	Normal oder einge-schränkt beweglich
T3	> 4 cm		> 4 cm	>4 cm oder mit Hemi-larynx-fixation	Begrenzt auf Larynx, mit Stimm-lippen-fixation und/oder Invasion von Postkrikoid-region, präepi-glottischem Gewebe, para-glottischem Raum, gering-gradige Schild-knorpel-erosion	Stimm-lippen-fixation, Ausbreitung auf präepi-glottischen Raum, gering-gradige Erosion des Schild-knorpels	Stimm-lippen-fixation

	Lippe und Mundhöhle		**Pharynx[a]**		**Larynx**		
Klassifikation	**Lippe**	**Mundhöhle**	**Oropharynx**	**Hypopharynx**	**Supraglottis**	**Glottis**	**Subglottis**
T4a	Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut	Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut[b]	Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer	Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Halsweichteile	Ausbreitung durch Schildknorpel: Trachea, Halsweichteile, äußere Muskulatur der Zunge, gerade Halsmuskulatur, Schilddrüse/Ösophagus		
T4b	Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna		M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna	Prävertebrale Faszie, A. carotis interna, mediastinale Strukturen	Prävertebralraum, mediastinale Strukturen, A. carotis interna		
N-Klassifikation							
NX	Regionäre[c] Lymphknoten können nicht beurteilt werden						
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen						
N1	Ipsilateral[d] solitär < 3 cm						
N2a	Ipsilateral solitär > 3-6 cm						
N2b	Ipsilateral multipel ≤ 6 cm						
N3	Bilateral, kontralateral > 6 cm						
M-Klassifikation							
M0	Keine Fernmetastasen						
M1	Fernmetastasen						

a: Ausgenommen Nasopharynx.

b: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4.

c: Die regionären Lymphknoten sind die Halslymphknoten.

d: In der Mittellinie gelegene Lymphknoten gelten als ipsilateral.

M: Metastasis; N: Node; T: Tumor

Quelle: (48)

Unterschiede 7. im Vergleich zur 8. Auflage der TNM-Klassifikation

Die 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurde im Januar 2017 veröffentlicht. In der 8. Auflage rückt durch Einbeziehung biologischer und molekularer Marker der personalisierte Ansatz einer Tumorklassifikation in den Fokus (49). Eine wesentliche Änderung ist z. B., dass bei Oropharynxkarzinomen zwischen einer HPV- und nicht-HPV-bedingten Erkrankung unterschieden wird. Zudem wird den verschiedenen Ätiologien einzelner Pharynxkarzinome Rechnung getragen – es entfällt das allgemeine Kapitel zum Pharynx; stattdessen wird in drei eigenständige Kapitel unterteilt: Nasopharynxkarzinom, HPV-positives Oropharynxkarzinom, und Hypopharynxkarzinom mit HPV-negativem Oropharynxkarzinom. Zusätzlich wurde das Kapitel der Hauttumoren (andere Tumoren als Melanom oder Merkelzellkarzinom) von Hauttumoren im Allgemeinen zu einem Kapitel nur über Tumoren der Haut, die in der Kopf-Hals-Region auftreten, umstrukturiert. Darüber hinaus änderte sich die Tumorkategorie (T) für die Mundhöhle, Haut und den Nasopharynx; auch kam es allgemein zu Änderungen in den Lymphknotenkategorien (N) (50). Die wichtigsten Änderungen der T- und N-Klassifikation zwischen der 7. und 8. Auflage können Tabelle 3-5 entnommen werden.

Tabelle 3-5: Wichtigste Änderungen der T- und N-Klassifikation in der 8. Auflage der TNM-Klassifikation

Entität[a]	**7. Auflage der TNM-Klassifikation**	**8. Auflage der TNM-Klassifikation[b]**
Änderungen der T-Klassifikation		
Lippen- und Mundhöhlenkarzinom	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a (Lippe): Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut • T4a (Mundhöhle): Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut[c] • T4b: Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • **T0 entfällt** • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm, **≤ 5 mm DOI** • T2: **≤ 2 cm, > 5 mm und ≤ 10 mm DOI oder > 2 cm aber ≤ 4 cm und ≤ 10 mm DOI** • T3: > 4 cm **oder > 10 mm DOI** • T4a (Lippe): **Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung:** Durch kortikalen Knochen, N. alveolaris inferior, Mundboden, Gesichtshaut • T4a (Mundhöhle): **Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung:** Durch kortikalen Knochen, in äußere Muskulatur der Zunge, Kieferhöhle, Gesichtshaut[c] • T4b: **Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung:** Spatium masticatorium, Processus pterygoideus, Schädelbasis, A. carotis interna

Entität[a]	**7. Auflage der TNM-Klassifikation**	**8. Auflage der TNM-Klassifikation[b]**
HPV-positives Oropharynxkarzinom	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • **T3: > 4 cm oder Ausbreitung zur lingualen Fläche der Epiglottis** • **T4: Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer**
HPV-negatives Oropharynxkarzinom	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • T0: Kein Anhalt für Primärtumor • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm • T4a: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna	• TX: Primärtumor kann nicht beurteilt werden • **T0 entfällt** • Tis: Carcinoma in situ • T1: ≤ 2 cm • T2: > 2-4 cm • T3: > 4 cm **oder Ausbreitung zur lingualen Fläche der Epiglottis** • T4a: **Moderat fortgeschrittene lokale Erkrankung:** Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen, Unterkiefer • T4b: **Sehr fortgeschrittene lokale Erkrankung:** M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Nasopharynx, Schädelbasis, A. carotis interna
Restliche Entitäten	• T0: Kein Anhalt für Primärtumor	• **T0 entfällt**

Entität[a]	**7. Auflage der TNM-Klassifikation**	**8. Auflage der TNM-Klassifikation[b]**
Änderungen der N-Klassifikation		
HPV-positives Oropharynxkarzinom	• NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm	Klinische N-Klassifikation: • **NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden** • **N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen** • **N1: Ein oder mehrere ipsilaterale Lymphknoten, ≤ 6 cm** • **N2: Bilateral, kontralateral, ≤ 6 cm** • **N3: > 6 cm** **Pathologische N-Klassifikation:** • **NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden** • **pN0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen** • **pN1: ≤ 4 Lymphknoten** • **pN2: > 4 Lymphknoten**
HPV-negatives Oropharynxkarzinom	• NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm	Klinische N-Klassifikation: • NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm, **ENE-negativ** • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm, **ENE-negativ** • N2b: ipsilateral multipel ≤ 6 cm, **ENE-negativ** • **N2c: bilateral, kontralateral ≤ 6 cm, ENE-negativ** • **N3a: > 6 cm, ENE-negativ** • **N3b: ENE-positiv**

Entität[a]	7. Auflage der TNM-Klassifikation	8. Auflage der TNM-Klassifikation[b]
Restliche Entitäten	• NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm • N2a: Ipsilateral solitär > 3-6 cm • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm • N3: Bilateral, kontralateral > 6 cm	• NX: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden • N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen • N1: Ipsilateral solitär < 3 cm, **ENE-negativ** • N2a: **Ipsilateral, kontralateral solitär ≤ 3 cm ENE-positiv; oder** ipsilateral solitär > 3-6 cm, **ENE-negativ** • N2b: Ipsilateral multipel ≤ 6 cm, **ENE-negativ** • **N2c: Bilateral, kontralateral ≤ 6 cm, ENE-negativ** • **N3a: > 6 cm, ENE-negativ** • **N3b: Ipsilateral solitär > 3 cm, ENE-positiv; oder ipsilateral, bilateral, kontralateral multipel, ENE-positiv**
a: Das Nasopharynxkarzinom wird aufgrund dessen Seltenheit in Deutschland und Zentraleuropa bei der Darstellung der TNM-Klassifikation nicht berücksichtigt (3-5). b: Fettmarkierung: Neuerungen der 8. Auflage. c: Eine nur oberflächliche Erosion des Knochens oder eines Zahnfaches durch einen Primärtumor der Gingiva berechtigt nicht zur Einordnung eines Tumors als T4. DOI: Depth of Invasion; ENE: Extranodal Extension; HPV: humane Papillomviren; N: Node; p: pathologisch; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis Quellen: (48, 50)		

PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren

In der Krebstherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind („Immun-Checkpoints“), zunehmend an Bedeutung. Die Programmed Cell Death 1 (PD-1)/PD-L1-Interaktion bildet einen solchen Immun-Checkpoint (51, 52). Über den PD-1/PD-L1-Weg können Tumoren die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen (Immunevasion) (51, 53): PD-1 ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird (54, 55). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und Programmed Cell Death-Ligand 2 (PD-L2) (26), die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und auch von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können; so auch bei Kopf-Hals-Tumoren (26, 53, 54, 56). Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivität und der Umgehung der körpereigenen Immunantwort (54, 55).

Die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalwegs bietet wiederum die Möglichkeit, die anti-tumorale T-Zell-Aktivität zu re-etablieren (53-55). PD-1-Antikörper wie Pembrolizumab binden an den PD-1-Rezeptor, unterbinden so die Interaktion des Rezeptors mit seinen

Liganden (PD-L1 und PD-L2) und stellen dadurch die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor wieder her (47).

Bei vielen Tumorentitäten, u. a. Kopf-Hals-Tumoren, ist die PD-L1-Expression der Tumorzellen mit einer schlechteren Prognose assoziiert (54, 57-59). Für das Ansprechen auf die Therapie mit Pembrolizumab stellt die PD-L1-Expression allerdings einen positiven prädiktiven Biomarker dar, wie bereits mittels der Studien KEYNOTE 001, KEYNOTE 010 sowie KEYNOTE 024 für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) gezeigt werden konnte (60-62). Auch für Kopf-Hals-Tumoren eignet sich die PD-L1-Expression als prädiktiver Biomarker (63-65): Die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Kopf-Hals-Tumoren, deren Erkrankung metastasierend oder rezidivierend ist und die während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie fortschreitet, konnte bereits mittels der Phase III-Studie KEYNOTE 040 bestätigt werden; zudem konnte in der Studie der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden (66). Ebenso kann dies für Patienten mit PD-L1-positiven Kopf-Hals-Tumoren für die Erstlinienbehandlung anhand der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie KEYNOTE 048 bestätigt werden. In der Studie wurde die Ausprägung der PD-L1-Expression anhand der beiden Scores Tumor Proportion Score (TPS) und CPS erhoben. Der PD-L1 TPS war in der Studie KEYNOTE 048 definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität); der PD-L1 CPS als die Anzahl an PD-L1-gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl von lebenden Tumorzellen, multipliziert mit 100. Für metastasierende oder nicht resezierbare rezidivierende Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region hat sich gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einem PD-L1 CPS ≥ 1 von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren (67). Die Untersuchung der PD-L1-Expression von Kopf-Hals-Tumoren könnte somit zukünftig entscheidend bei der Wahl zwischen therapeutischen Alternativen sein (53).

Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts erscheint es wenig überraschend, dass sich die PD-L1-Testung vor Beginn der immunonkologischen Behandlung bereits in mehreren Indikationen, wie beispielsweise dem NSCLC, etabliert hat. Auch die weltweiten Bestrebungen der Standardisierung und Harmonisierung der diagnostischen PD-L1-Testung drücken den zunehmend wachsenden Stellenwert der PD-L1-Expression als prädiktiven Biomarker aus (68-71). 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 (70). In mehreren deutschlandweiten Harmonisierungsstudien konnte gezeigt werden, dass eine verlässliche, vergleichbare und standardisierte Testung unabhängig vom verwendeten diagnostischen Primärantikörper gegen PD-L1 (mit Ausnahme des Antikörpers mit der Kennung SP-142) und vom Testsystem (Test-Kit oder Lab-Developed Test) möglich ist (68, 69, 71, 72). Diese Ergebnisse bildeten die Grundlage für groß angelegte Ringversuche für die Zertifizierung pathologischer Labore für die PD-L1-Testung in Deutschland (73). Mit aktuell 154 zertifizierten pathologischen Zentren ist eine zeitnahe, qualitativ hochwertige, standardisierte und deutschlandweit etablierte PD-L1-Testung durch diagnostische Primärantikörper bei Kopf-Hals-Tumoren gewährleistet. Die zertifizierten

Zentren sind öffentlich unter folgendem Link einsehbar: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map (74). Aufgrund des vielversprechenden Potenzials als prädiktiver Biomarker ist deswegen nicht auszuschließen, dass der Stellenwert von PD-L1 in der Immunonkologie zukünftig weiter ansteigen wird.

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Pembrolizumab umfasst erwachsene Patienten mit metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1), die eine Erstlinientherapie erhalten. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit palliativer Therapieintention.

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.

Ungefähr 40 % aller Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region werden im Frühstadium (Stadium I-II) diagnostiziert (33). Diese Patienten werden mittels Resektion oder Strahlentherapie kurativ behandelt (22, 23, 31). Im Vergleich zu Patienten im Frühstadium rücken bei der Behandlung lokal fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region (Stadium III-IVB) systemische, multimodale Therapien mit kurativer Intention in den Vordergrund. Hierzu gehören vor allem Platin-basierte Chemotherapien mit Cisplatin oder Carboplatin die mit einer Strahlentherapie kombiniert werden (Radiochemotherapie). Die Radiochemotherapie kann ggf. auch mit einer Resektion kombiniert werden (23, 31).

Trotz optimaler Lokaltherapie erleiden jedoch viele Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich ein Rezidiv oder werden primär im metastasierten Stadium diagnostiziert (75). In einer retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass ca. 16,2 % der Patienten mit einem Primärtumor im Frühstadium (I-II) ein Rezidiv erleiden (76). Bei Primärtumoren in lokal fortgeschrittenen Stadien (III-IVB) erleiden ungefähr 50-60 % der Patienten ein Rezidiv, und in 20-30 % der Fälle bilden sich Fernmetastasen innerhalb der ersten zwei Jahre nach erfolgter Behandlung (33, 37, 38).

Die Behandlung metastasierender Tumoren (Stadium IVC) erfolgt in der Regel mit einer palliativen Intention, d. h. mit dem primären Ziel der Verlängerung des Überlebens, der Symptomkontrolle und/oder der Verbesserung der Lebensqualität (23, 31, 77). Neben der alleinigen Chemotherapie sind auch die Strahlentherapie oder Resektion als Einzelverfahren möglich, wenngleich ihre Anwendung laut den deutschen Leitlinien keinen Regelfall darstellt (23, 31). Für Patienten, die nach erfolgter Behandlung des Primärtumors an einem Rezidiv

erkranken, folgt analog zur Behandlung metastasierender Tumoren in der Regel eine palliative Behandlung (22, 23, 31). Eine erneute Lokaltherapie in Form einer Radiochemotherapie stellt keinen regelhaften Fall dar (46). Darüber hinaus stellt die Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren seit dem Jahr 2018 eine weitere Behandlungsmodalität für metastasierende oder rezidivierende Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region nach Fortschreiten der Erkrankung während oder nach einer Platin-basierten Therapie dar, die mittlerweile von der deutschen S3-Leitlinie „Larynxkarzinom“ in der Zweitlinie empfohlen wird (31, 47).

Die Prognose ist bei Patienten mit metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region äußerst ungünstig: Die mediane Überlebenszeit beträgt nur etwa sechs bis neun Monate (38-40). Für die meisten Patienten mit metastasierenden oder rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren ist in der Erstlinientherapie die palliative Chemotherapie der Standard (22).

Entscheidend für die Wahl der Therapie ist der Leistungs- und Allgemeinzustand des Patienten (22, 23, 31). Bei Patienten mit gutem Leistungs- und Allgemeinzustand sollte die Erstlinientherapie aus dem gegen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-zielgerichteten Antikörper Cetuximab in Kombination mit 5-FU und einer Platin-basierten Chemotherapie bestehen (22, 31). Gängig ist die in der EXTREME-Studie verwendete Kombination aus Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU, die eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Kombination aus Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU erzielte: Das mediane Überleben erhöhte sich von 7,4 Monate auf 10,1 Monate (78). Eine Umfrage in deutschsprachigen Ländern ergab, dass 42 von 58 (72,5 %) der befragten Zentren das EXTREME-Protokoll, wie in der gleichnamigen Studie etabliert, als Standardbehandlung in der Erstlinie einsetzen (79).

Seit der Einführung des EXTREME-Protokolls zur Erstlinienbehandlung metastasierender oder rezidivierender Plattenepithelkarzinome der Kopf-Hals-Region ist es jedoch nicht gelungen, die kurze Überlebenszeit dieser Patienten weiter zu verlängern. Es besteht somit weiterhin ein kritischer Bedarf an neuen Therapien mit besseren Anti-Tumoraktivitäten und verträglichen Toxizitätsprofilen. Für die Erstlinientherapie sind bisher noch keine PD-1-Inhibitoren bzw. Immuntherapien im Allgemeinen zugelassen: Pembrolizumab wird für erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 1) der erste zugelassene Immun-Checkpoint-Inhibitor sein. In der Studie KEYNOTE 48 zeigte sich die Überlegenheit von Pembrolizumab gegenüber der Standardtherapie (Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU) in der Erstlinientherapie vor allem im Gesamtüberleben (siehe auch Modul 4A). Die Überlebenszeit bei diesen Patienten lag unter der Therapie mit Pembrolizumab im Median bei 12,3 Monaten im Vergleich zu 10,3 Monaten unter einer Therapie mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU. Darüber hinaus konnte im direkten Vergleich eine Verringerung der schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Krankheitssymptomatik im Vergleich zu Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU gezeigt werden, was sich positiv auf den Gesundheitszustand auswirkte. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und

therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung bzw. die Verringerung von Krankheitssymptomen einen positiven Effekt der Therapie dar (siehe auch Modul 4A).

Durch die Zulassung von Pembrolizumab erhalten Patienten im Anwendungsgebiet erstmalig seit Einführung des EXTREME-Protokolls die Möglichkeit eine Therapie zu erhalten, die das Gesamtüberleben verlängert und bei guter Verträglichkeit eine Verringerung der vorliegenden Krankheitssymptomatik mit Verbesserung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum EXTREME-Protokoll bewirkt. Zudem ermöglicht Pembrolizumab eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker (siehe auch „PD-L1-Expression als Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren“ Abschnitt 3.2.1).

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) für die Erstlinienbehandlung somit erstmals ein Immun-Checkpoint-Inhibitor zur Verfügung, der gut verträglich und wirksam ist und zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv beiträgt.

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.

Wie bereits zuvor beschrieben handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit verschiedenen Tumorentitäten und Therapiesituationen. Epidemiologische Daten stehen für dieses Patientenkollektiv nur begrenzt zur Verfügung bzw. sind nur teilweise öffentlich zugänglich. Die in diesem Abschnitt aufgeführten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehen sich daher auf Tumoren der Kopf-Hals-Region in der Gesamtheit (ICD-10 C00-C14, C30-C32). Zur Bestimmung der Patienten in der Zielpopulation erfolgt eine Einschränkung der Erkrankung auf Plattenepithelkarzinome mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) in der Erstlinienbehandlung im metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Stadium.

Eine Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen der Tumoren der Kopf-Hals-Region ist in Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 zusammengefasst. Den umfassendsten

Überblick hierzu bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (34). Diese Daten werden daher im Folgenden herangezogen. Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 herangezogen (7).

Tabelle 3-6: Übersicht der wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland

	Diagnose (ICD-10)	**2013**		**2014**	
		Frauen	**Männer**	**Frauen**	**Männer**
Neuerkrankungen	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	3.766	9.636	3.721	9.150
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	206	371	225	331
	Nasennebenhöhle (C31)	128	214	123	220
	Kehlkopf (C32)	538	3.050	518	2.982
Rohe Erkrankungsrate[a]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	9,1	24,4	9,0	23,1
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,5	0,9	0,5	0,8
	Nasennebenhöhle (C31)	0,3	0,5	0,3	0,6
	Kehlkopf (C32)	1,3	7,7	1,3	7,5
Standardisierte Erkrankungsrate[a, b]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	6,1	18,2	5,9	17,0
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,3	0,7	0,4	0,6
	Nasennebenhöhle (C31)	0,2	0,4	0,2	0,4
	Kehlkopf (C32)	0,9	5,4	0,8	5,3
Mittleres Erkrankungsalter[c]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	66	62	66	63
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	64	66	65	66
Sterbefälle	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	1.389	4.084	1.353	4.095
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	21	26	14	25
	Nasennebenhöhle (C31)	58	130	49	103
	Kehlkopf (C32)	230	1.254	224	1.301
Rohe Sterberate[a]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	3,4	10,3	3,3	10,3
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,1	0,1	0,0	0,1
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,3	0,1	0,3
	Kehlkopf (C32)	0,6	3,2	0,5	3,3
Standardisierte Sterberate[a, b]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	2,0	7,5	1,9	7,3
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	0,0	0,0	0,0	0,0
	Nasennebenhöhle (C31)	0,1	0,2	0,1	0,2
	Kehlkopf (C32)	0,3	2,2	0,3	2,1
5-Jahres-Prävalenz	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	12.628	28.775	12.648	28.220

	Diagnose (ICD-10)	2013		2014	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	1.798	11.194	1.794	10.900
Rohe Prävalenzrate[a]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	30,6	72,7	30,6	70,8
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	4,4	28,3	4,3	27,4

a: Je 100.000 Personen.
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung (1976).
c: Median.
ICD: International Classification of Diseases
Quellen: (7, 34)

Tabelle 3-7: Übersicht der Überlebensraten für Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region in Deutschland

	Diagnose (ICD-10)	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren	
		Frauen	Männer	Frauen	Männer
Absolute Überlebensrate (2013-2014)[a, b]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	53 (52-58)	43 (40-45)	40 (37-49)	29 (29-30)
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	59	55 (49-59)	40	37 (29-42)
Relative Überlebensrate (2013-2014)[b]	Mundhöhle und Rachen (C00-C14)	59 (57-65)	48 (43-51)	50 (47-60)	36 (34-38)
	Nasenhöhle und Mittelohr (C30)	-	-	-	-
	Nasennebenhöhle (C31)	-	-	-	-
	Kehlkopf (C32)	64	63 (56-66)	48	49 (39-54)

a: Die absoluten Überlebensraten stellen den Anteil der Patientinnen und Patienten dar, die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach ihrer Diagnose noch leben.
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer).
ICD: International Classification of Diseases
Quelle: (7)

Beim Auftreten von Tumoren der Kopf-Hals-Region zeigen sich deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede. So erkranken Männer häufiger an Tumoren der Kopf-Hals-Region, was vor allem auf deren höheren Tabak- und Alkoholkonsum zurückzuführen ist (29). Bei beiden Geschlechtern tritt die Erkrankung am häufigsten im Alter von 65-69 Jahren auf (Abbildung 2).

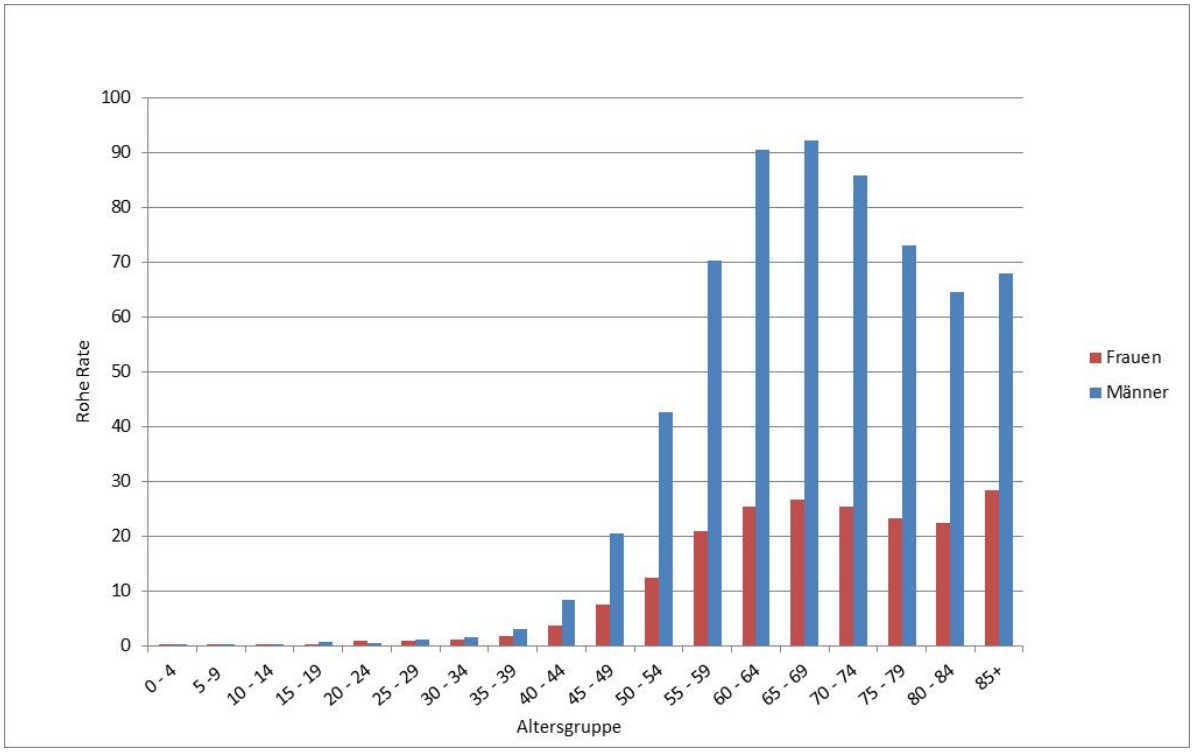

Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland für das Jahr 2014.
Quelle: Eigene Abbildung basierend auf (34)

Inzidenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 erkrankten 17.270 Personen an einem Tumor der Kopf-Hals-Region, wovon etwa drei Viertel Männer waren (Männer: 12.683; Frauen: 4.587) (siehe Tabelle 3-6).

Prävalenz – Datenbasis RKI

Im Jahr 2014 betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) in Deutschland bei den Männern 28.220 und bei den Frauen 12.648; Tumoren des Kehlkopfes traten bei 10.900 Männern und 1.794 Frauen auf (siehe Tabelle 3-6). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 53.562. Angaben zur Prävalenz von Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) und der Nasenebenhöhle (C31) liegen nicht vor. Diese Tumoren sind in Europa äußerst selten und stellen nur 0,2 % bzw. 3 % aller Kopf-Hals-Tumoren dar (6).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2020-2024 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2020-2024 berechnet. Als Grundlage für diese Extrapolation dienen die vom ZfKD/RKI veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Tumoren der Kopf-Hals-Region der letzten 10 verfügbaren Jahre (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Inzidenz und Prävalenz von Tumoren der Kopf-Hals-Region für Deutschland in den Jahren 2005-2014

Jahr	**Geschlecht**	**Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)**	**Inzidenz (Fallzahl)**	**5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)**	**5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)**
2005	weiblich	9,5	3.990	28,7	12.077
	männlich	32,1	12.978	95,9	38.670
2006	weiblich	10,0	4.204	29,7	12.498
	männlich	32,7	13.187	97,1	39.135
2007	weiblich	10,0	4.170	30,6	12.798
	männlich	32,7	13.171	98,4	39.605
2008	weiblich	10,6	4.428	31,7	13.262
	männlich	34,2	13.757	100,1	40.246
2009	weiblich	10,8	4.475	32,8	13.653
	männlich	34,1	13.656	101,2	40.618
2010	weiblich	10,7	4.472	33,3	13.859
	männlich	33,9	13.621	101,6	40.762
2011	weiblich	11,7	4.778	34,2	14.218
	männlich	35,2	13.786	101,6	40.867
2012	weiblich	11,1	4.544	34,4	14.328
	männlich	33,2	13.082	100,2	40.410
2013	weiblich	11,2	4.638	35,0	14.426
	männlich	33,5	13.271	101,0	39.969
2014	weiblich	11,2	4.587	34,9	14.442
	männlich	32,0	12.683	98,2	39.120

Angaben zur Inzidenz umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32. Angaben zur Prävalenz umfassen die ICD-10 Codes C00-14 und C32. Das Krebsregister enthält keine Angaben zur Prävalenz für C31 und C32.
ICD: International Classification of Diseases
Quelle: (34)

Veränderung der Inzidenz

In den letzten 15 Jahren kam es bei den Frauen zu einem leichten Anstieg der Neuerkrankungen. Sie erkrankten in den letzten Jahren häufiger an bösartigen Tumoren der Mundhöhle und der angrenzenden Rachenregion. Bei den Männern sind die Raten stabil bzw. leicht rückläufig (7, 29).

Für die Schätzung der Inzidenzraten in den Jahren 2020-2024 wird bei den Männern von einer gleichbleibenden Inzidenz ausgegangen und die für das Jahr 2014 berichtete rohe Inzidenzrate von 32,0 (34) als konstant angenommen. Für die Frauen wird für die Jahre 2020-2024 von einem leichten Anstieg der Inzidenz ausgegangen. Da für die Jahre 2015-2019 keine Daten zur Inzidenz vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2020-2024 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2005-2014 (siehe Tabelle 3-8). Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 0{,}1964x + 9{,}6$; $R^2 = 0{,}7766$

Die Inzidenz (Fallzahl) für die kommenden fünf Jahre (2020-2024) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen Inzidenzraten und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet.

Veränderung der Prävalenz

Auch bei der Prävalenz wird von gleichbleibenden Raten bei den Männern und steigenden Raten bei den Frauen ausgegangen, da hier von keinen Unterschieden bezüglich der Mortalität innerhalb der Geschlechter auszugehen ist. Für die Schätzung der Prävalenz in den Jahren 2020-2024 wird bei den Männern die für das Jahr 2014 berichtete rohe Prävalenzrate von 98,2 angenommen (34). Bei den Frauen wird basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2005-2014 mittels linearer Regression auf die Jahre 2020-2024 extrapoliert. Es wurde die folgende Regressionsgleichung ermittelt:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = 0{,}7267x + 28{,}533$; $R^2 = 0{,}952$

Die 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen 5-Jahres-Prävalenz und der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet.

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Kopf-Hals-Tumoren (ICD-10 C00-C14, C30-C31) für Deutschland für das Jahr 2018, 2019 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungs-zahl in 1.000 (G1-L1-W1)	Inzidenz (rohe Erkrankungs-rate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2018	weiblich	42.053[a]	12,3	5.193	38,7	16.277
	männlich	40.967[a]	32,0	13.109	98,2	40.230
2019	weiblich	42.136	12,5	5.286	39,4	16.616
	männlich	41.062	32,0	13.140	98,2	40.323
2020	weiblich	42.200	12,7	5.377	40,2	16.948
	männlich	41.147	32,0	13.167	98,2	40.406
2021	weiblich	42.247	12,9	5.466	40,9	17.273
	männlich	41.211	32,0	13.188	98,2	40.469
2022	weiblich	42.274	13,1	5.553	41,6	17.592
	männlich	41.254	32,0	13.201	98,2	40.511
2023	weiblich	42.281	13,3	5.637	42,3	17.902
	männlich	41.276	32,0	13.208	98,2	40.533
2024	weiblich	42.268	13,5	5.718	43,1	18.204
	männlich	41.277	32,0	13.209	98,2	40.534

a: Bevölkerungszahl des statistischen Bundesamtes für das Jahr 2018 auf Basis des Zensus 2011; Stand: 31.12.2018.

Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. Es wird angenommen, dass die rohen Raten der Inzidenz und Prävalenz bei den Frauen ansteigen und bei den Männern stabil bleiben.

G1-L1-W1: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 82,5/Mädchen 86,4 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 147.000; ICD: International Classification of Diseases

Quelle: (80, 81)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Pembrolizumab	5.652-6.125	4.951-5.366
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom RKI veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern und Daten aus internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 3.

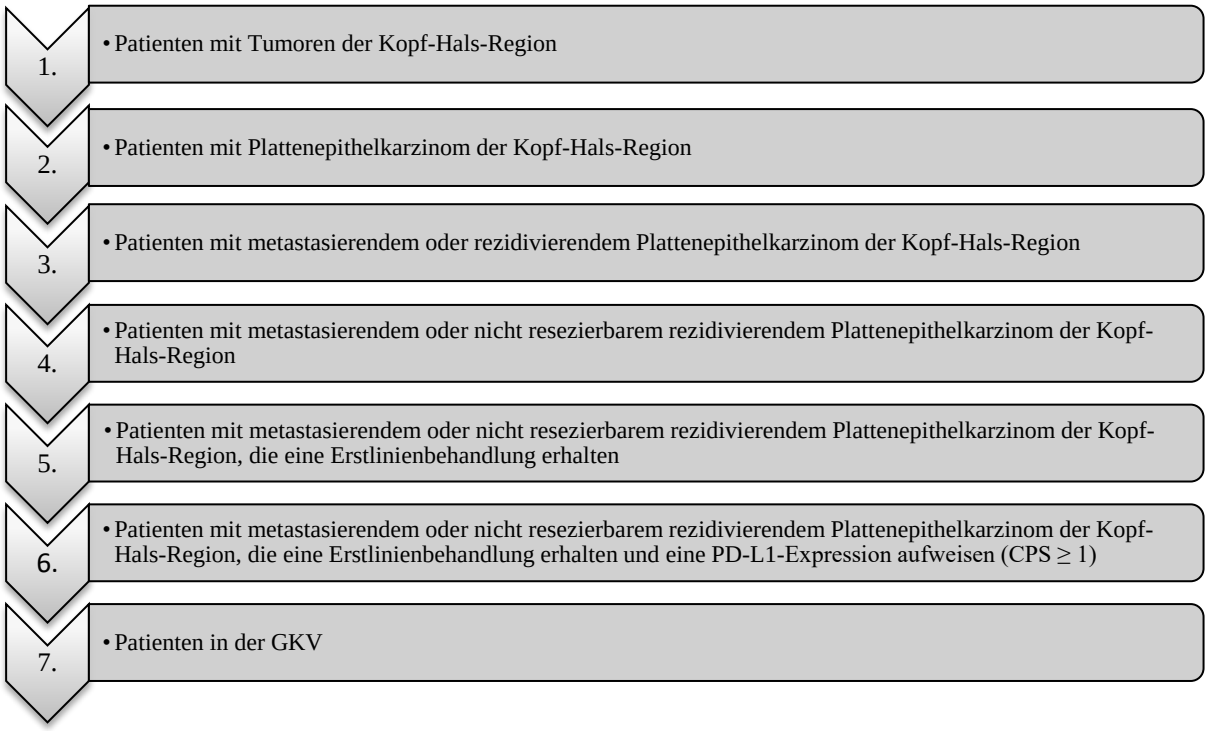

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

1. Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region

Für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region, die im Jahr 2019 zu behandeln sind, wird die prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2019 herangezogen (siehe Tabelle 3-9). Durch dieses Vorgehen ergibt sich die in Tabelle 3-11 dargestellte Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region

	Inzidenz[a] 2019		
	Frauen	**Männer**	**Gesamt**
Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region	5.286	13.140	18.426

a: Angaben zur Inzidenz umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32.
ICD: International Classification of Diseases
Quelle: siehe Tabelle 3-9 (80)

2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Der prozentuale Anteil an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region kann über die in verschiedenen deutschen Krebsregistern veröffentlichten Daten abgeleitet werden. Fünf epidemiologische Krebsregister liefern Informationen zur histologischen

Verteilung der Tumoren der Kopf-Hals-Region (Tabelle 3-12). Der aktuellste Bericht des Krebsregisters Schleswig-Holstein aus dem Jahr 2017 beinhaltet Daten zu den in den Jahren 2012-2014 neu an Krebs erkrankten Patienten in Schleswig-Holstein. Für den Diagnosezeitraum wurden insgesamt 196.464 Meldungen aus Praxen, Kliniken, Instituten für Pathologie und Gesundheitsämtern (Todesbescheinigungen) verarbeitet. Für Tumoren der Kopf-Hals-Region liegt die geschätzte Vollzähligkeit der Erfassung bei über 95 % (10). Aus dem Krebsregister Niedersachsen liegt der aktuellste Bericht aus dem Jahr 2019 vor, in dem die Häufigkeiten von Krebserkrankungen aus dem Berichtsjahr 2016 zusammengefasst werden. Das Register umfasst Meldungen von Kliniken, Nachsorgeleitstellen, Tumorzentren, niedergelassenen Praxen und Instituten für Pathologie sowie den Gesundheitsämtern und erreicht über alle Krebsdiagnosen eine Erfassung von 100 % der erwarteten Krebsneuerkrankungen in Niedersachsen (11). Der Jahresbericht zur Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen aus dem Krebsregister Hessen aus dem Jahr 2017 beinhaltet Meldungen von Ärzten, Zahnärzten und diagnostisch tätigen Medizinern zu Krebserkrankungen aus ganz Hessen aus dem Diagnosejahr 2013. Die Vollzähligkeit des Hessischen Krebsregisters liegt über alle Diagnosen hinweg im Bereich von 80 % (12). Der Bericht des Krebsregisters Nordrhein-Westfalen aus dem Jahr 2018 enthält epidemiologische Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefällen in Nordrhein-Westfalen in den Jahren 2000-2015. In dem Bericht werden Daten und Auswertungen zu Krebs insgesamt und zu den 20 häufigen Krebserkrankungen gezeigt. Die Vollzähligkeit für das Diagnosejahr 2015 liegt bei über 90 % für Männer und über 95 % für Frauen (13). Der Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz aus dem Jahr 2018 enthält Angaben zu erkrankten Patienten in Rheinland-Pfalz im Zeitraum 2011-2015 (14, 15). Der interaktive hamburgische Krebsbericht enthält bevölkerungsbezogene Daten und Auswertungen zu Krebsneuerkrankungen und -sterbefällen in Hamburg von 2006 bis 2016 (16). Das Krebsregister Saarland wertet Daten zu Krebserkrankungen bei Saarländerinnen und Saarländern hinsichtlich Inzidenz und Mortalität, Verteilung nach Alter und Geschlecht, Überlebenszeiten, Stadien- und Histologieangaben sowie ggf. weiterer Klassifikationen aus. Die Ergebnisse werden in Form epidemiologischer Kurzberichte zur Verfügung gestellt. Die Kurzberichte umfassen die Diagnosejahre 2015/2016, stellen das Krebsgeschehen insgesamt sowie für die am häufigsten (> 100 Fälle pro Jahr) vorkommenden Entitäten dar (17). In allen Krebsregistern werden Angaben zur histologischen Verteilung bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens (ICD-10 C00-C14) und des Kehlkopfes (ICD-10 C32) gemacht. Die einzige Ausnahme stellt das Krebsregister Hamburg und Krebsregister Saarland dar, welche nur Angaben zur histologischen Verteilung bei Tumoren der Mundhöhle und des Rachens machen. Zur weiteren Berechnung der Patientenzahlen wird anhand der aus diesen Registern gewonnenen Verteilungsraten zu Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region eine Spanne mit einer Untergrenze von 84,1 % und einer Obergrenze von 91,1 % als Näherung herangezogen (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Prozentualer Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinom an der Gesamtheit der Karzinome der Kopf-Hals-Region

Krebsregister/Berichtsjahr(e) (Quelle)	**ICD-10**	**Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region**		
		N	**n**	**%**
Schleswig-Holstein/2012-2014 (10)	C00-C14	501	449	89,6
	C32	129	125	96,9
	Gesamt	630	574	**91,1**
Niedersachsen/2016 (11)	C00-C14	1.342	1.171	87,2
	C32	402	369	91,8
	Gesamt	1.744	1.540	88,3
Hessen/2013 (12)	C00-C14	657	584	88,9
	C32	151	141	93,4
	Gesamt	808	725	89,7
Nordrhein-Westfalen/2015 (13)	C00-C14	2.700	2.261	83,7
	C32	825	710	86,1
	Gesamt	3.525	2.971	84,3
Hamburg/2016 (16)	C00-C14	295	248	84,1
	C32	n. a.	n. a.	n. a.
	Gesamt	295	248	**84,1**
Saarland/2015-2016 (17)	C00-C14	651	566	87,0
	C32	n. a.	n. a.	n. a.
	Gesamt	651	566	87,0
Rheinland-Pfalz/2011-2015 (14, 15)	C00-C14	522	457	87,5
	C32	152	144	94,7
	Gesamt	674	601	89,2
Gesamt	**C00-C14 und C32**	**8.327**	**7.225**	**86,8 (84,1-91,1)**
ICD: International Classification of Diseases, k. A.: keine Angabe; N: Gesamtzahl der Patienten; n: Anzahl der Patienten				

Einschränkend ist anzumerken, dass in diesen Krebsregistern keine Angaben zur histologischen Klassifikation der seltenen Tumoren der Nasenhöhle und des Mittelohrs (C30) sowie der Nasennebenhöhle (C31) gemacht werden. Es ist dennoch davon auszugehen, dass die hier gemachten Angaben eine gute Näherung an den tatsächlichen Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich in Deutschland darstellen. Die in den nachfolgenden Abschnitten ermittelte Anzahl an Patienten wird jeweils auf die Unter- und Obergrenze der Spanne aus dem vorherigen Schritt angewendet.

3. Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Für den Anteil an Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wird auf aktuelle Daten des Tumorregisters München zurückgegriffen (35). Dieses Register umfasst Daten von Kliniken und Ärzten aus der Region Oberbayern, der Stadt München und dem Landkreis Landshut aus den Diagnosejahren 1998-2016 und bezieht sich auf 4,81 Millionen Einwohner im epidemiologischen Einzugsgebiet. Aufgrund der Größe des betrachteten Kollektivs und der Aktualität der Erhebung können diese Daten als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden. Unter der Annahme, dass eine Progression in der Regel in Form eines Rezidivs oder einer Metastasierung auftritt, wird für die Ermittlung des Anteils der Patienten mit metastasierenden oder rezidivierenden Tumoren auf die im Tumorregister angegebenen Zahlen an Patienten mit Progressionsereignis zurückgegriffen. Bei diesen handelt es sich um Patienten mit einem Lokalrezidiv, einem lokoregionären Rezidiv, einer Metastasierung oder einer unspezifischen Progression. Von den insgesamt 9.989 ausgewerteten Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region lag demnach für 3.351 Patienten ein klinischer Hinweis auf mindestens eine Progressionsform (ein Rezidiv oder eine Metastase) im Krankheitsverlauf vor. Dies entspricht einem Anteil von 33,5 %. Das Tumorregister weist darauf hin, dass in dieser Gesamtzahl an progredienten Patienten auch Patienten mit einem primären M1-Befund (Metastasen bei Erstdiagnose) berücksichtigt werden. Zusätzlich berücksichtigt werden in diesem Schritt 1.495 Patienten (15,0 %), deren Krankheitsprogression dem Register erst mit dem Vorliegen der Todesbescheinigung bekannt wurde.

Für den Anteil der Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region wird folglich von 48,5 % ausgegangen (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Prozentualer Anteil der Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

	Quelle	**Anteil (%)**
Anteil an Patienten mit mindestens einer Progressionsform im Krankheitsverlauf (Lokalrezidiv, lokoregionäres Rezidiv, Metastasen) oder Erstdiagnose im metastasierenden Stadium	Tumorregister München (35)	33,5
Anteil an Patienten, deren Krankheitsprogression dem Register erst mit der Todesbescheinigung bekannt wurde	Tumorregister München (35)	15,0
Anteil an Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region		**48,5**
Angaben umfassen die ICD-10 Codes C00-C14 und C30-C32. ICD: International Classification of Diseases		

Die hier gemachten Angaben zum Anteil der Patienten mit Rezidiv und Fernmetastasen basieren auf der Gesamtheit der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region. Eine Einschränkung der hier benötigten Angaben auf Patienten mit Plattenepithelkarzinom ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich die Progressionswahrscheinlichkeit und das Vorkommen von Fernmetastasen in dieser am häufigsten vorkommenden histologischen Subpopulation von der Gesamtheit der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region nicht wesentlich unterscheiden.

4. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Pembrolizumab bei Vorliegen eines Rezidivs auf nicht resezierbare Rezidive beschränkt (47). Für den deutschen oder internationalen Versorgungskontext liegen allerdings keine Daten vor, anhand derer eine Abschätzung des Anteils an nicht resezierbaren Rezidiven von Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region möglich wäre. In Ermangelung geeigneter Quellen kann für Patienten mit einem nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region somit keine weitere Konkretisierung erfolgen. Dieses Vorgehen ist mit einer leichten Unsicherheit behaftet und führt zu einer Überschätzung der Patientenzahlen.

5. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten

Im Folgenden wird jener Anteil an Patienten ermittelt, die im metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Krankheitszustand eine Erstlinienbehandlung erhalten. Hierzu

werden die Ergebnisse einer Ärztebefragung aus einer Publikation von Merlano et al. (2016) herangezogen, die 256 Ärzte aus den Fachgebieten der Otorhinolaryngologie, Strahlenmedizin und Onkologie in Deutschland, Frankreich, Italien und Spanien umfasst. Insgesamt wurden die Angaben zu 2.065 Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region ausgewertet. Davon befanden sich 845 Patienten im metastasierenden bzw. rezidivierenden Zustand, von denen 747 (88 %) eine Erstlinienbehandlung erhielten (82). Die Ergebnisse der Befragung sind nicht auf Plattenepithelkarzinome beschränkt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sich der Anteil an behandelten Erstlinienpatienten nicht wesentlich von der Gesamtheit an Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region unterscheidet.

Die von Merlano et al. publizierten Daten sind zwar mit Unsicherheiten behaftet (z. B basieren die Daten auf den Aussagen der behandelnden Ärzte; Patientenakten wurden nicht herangezogen), stellen aber die derzeit beste verfügbare Quelle zur Schätzung des Anteils an Patienten, die eine Erstlinienbehandlung eines metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region erhalten, dar.

6. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten und eine PD-L1-Expression aufweisen (CPS ≥ 1)

Kopf-Hals-Tumoren haben die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems zu entgehen (53). Hierbei spielen der PD-1/PD-L1-Signalweg und insbesondere die Expression von PD-L1, eine entscheidende Rolle (27, 53). Die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen sowie auf tumor-assoziierten Immunzellen führt bei vielen Tumorentitäten, u. a. Kopf-Hals-Tumoren, zu einer schlechteren Prognose (54, 57-59). Mittels der multizentrischen, randomisierten, aktivkontrollierten, offenen Phase III-Studie KEYNOTE 048 konnte die klinische Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren bestätigt und der praktische Nutzen von PD-L1 als prädiktiver Biomarker gezeigt werden. Im Rahmen der Studie wurde die PD-L1-Expression über zwei Scores, den PD-L1 TPS[1] und den PD-L1 CPS[2] definiert. Für Kopf-Hals-Tumoren hat sich gezeigt, dass insbesondere Patienten mit einem PD-L1 CPS ≥ 1 von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren können (67).

Die PD-L1-Expression von Tumorzellen bzw. tumor-assoziierten Immunzellen hat sich erst kürzlich als prädiktiver Biomarker in der Indikation der Kopf-Hals-Tumoren etabliert. Entsprechend liegen noch keine Daten für den deutschen Versorgungskontext vor, in denen der Anteil an Patienten mit PD-L1-exprimierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region beschrieben wird. Im Folgenden wird daher die Studie KEYNOTE 048 als alleinige

[1] Der Tumor Proportion Score (TPS) war in der Studie KEYNOTE 048 definiert als der prozentuale Anteil von lebenden Tumorzellen, deren Membran teilweise oder komplett gefärbt ist (unabhängig von der Intensität) (67).
[2] Der Combined Positive Score (CPS) war in der Studie KEYNOTE 048 definiert als die Anzahl an PD-L1-gefärbten Zellen (Tumorzellen, Lymphozyten und Makrophagen) geteilt durch die Gesamtanzahl von lebenden Tumorzellen, multipliziert mit 100 (67).

Quelle herangezogen. Die Ergebnisse dieser Studie können als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4A). Für den Anteil der Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-Expression (CPS ≥ 1) wird somit von einem Anteil von 85,5 % ausgegangen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Prozentualer Anteil der Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten und eine PD-L1-Expression aufweisen (CPS ≥ 1)

	Quelle	**Patienten (n)**	**Anteil (%)**
Anteil der Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	KEYNOTE 048 (Phase III; europäische Zentren enthalten)	754[a]	85,5
a: Anzahl der randomisierten Patienten, für die nach der zu Baseline vorgenommene PD-L1-Testung ein PD-L1 CPS ≥ 1 festgestellt wurde. CPS: Combined Positive Score; n: Anzahl an Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Quelle: (67)			

7. Patienten in der GKV

Es wird von einem Anteil von 87,6 % Versicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ausgegangen. Für die Berechnung wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (83) – diese belaufen sich auf 72.781.000 GKV-Versicherte im Jahr 2018 (Stand: Juli 2019) – sowie die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland im Jahr 2019 (Stand: 30. Juni 2019), basierend auf Grundlage des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes (84) (siehe Tabelle 3-15), herangezogen.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten in der GKV

	2019
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.073.100
GKV-Versicherte	72.781.000
Anteil GKV-Versicherte	**87,6 %**
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (83, 84)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-16 werden, ausgehend von der Anzahl der Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region und der unter 2. bis 6. ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-10 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet.

Tabelle 3-16: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	**Anteil (%)**	**Anzahl der entsprechenden Patienten (n)**		**Referenz**
		Untergrenze	**Obergrenze**	
1. Patienten mit Tumoren der Kopf-Hals-Region		18.426		siehe Tabelle 3-11 (85)
2. Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	84,1-91,1 % von Schritt 1	15.490	16.788	siehe Tabelle 3-12 (10-16)
3. Patienten mit metastasierendem oder rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	48,5 % von Schritt 2	7.513	8.142	siehe Tabelle 3-13 (35)
4. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region	100 % von Schritt 3	7.513	8.142	Es liegen keine geeigneten Quellen zur Abschätzung des Anteils an Patienten mit einem nicht resezierbarem Rezidiv vor.
5. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten	88 % von Schritt 4	6.611	7.165	(82)
6. Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidiviernedem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, die eine Erstlinienbehandlung erhalten und eine PD-L1-Expression aufweisen (CPS ≥ 1)	85,5 % von Schritt 5	5.652	6.125	siehe Tabelle 3-14 (67)
7. Patienten in der GKV	87,6 % von Schritt 6	**4.951**	**5.366**	siehe Tabelle 3-15 (83, 84)
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; n: Anzahl an Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1 Quelle: (85)				

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: 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	Erstlinienbehandlung **als Monotherapie** des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	4.951-5.366
CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) konnte im Vergleich zur bestverfügbaren Evidenz in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der deutschen S3-Leitlinie „Mundhöhlenkarzinom“ (23) und der deutschen S3-Leitlinie „Larynxkarzinom“ (31) die europäische Leitlinie der ESMO (22) sowie Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs, der Prognose von Kopf-Hals-Tumoren wurden aktuelle Auswertungen des RKI herangezogen (34).

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie der Schätzung der rohen Inzidenzrate und der 5-Jahres-Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf Daten aus einer Datenbankabfrage beim ZfKD (34). Für weitere epidemiologische Maßzahlen und Informationen zur Prognose der Erkrankung wurden zudem die Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2017 und der aktuellste „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland“ herangezogen (7, 29). Zur Angabe der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2019-2024 wurden die geschätzten geschlechtsspezifischen Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenzraten mit der vom statistischen Bundesamt vorausberechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert (80).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (10-16, 35) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (67, 82). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (83) herangezogen, sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS) zur Einwohnerzahl in Deutschland (84).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-17 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Keilholz U. Diagnostik und moderne Therapie von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. ONKOLOGIE heute. 2012;7:36-40.
2. National Cancer Institute (NIH). Head and Neck Cancers. 2019 [11.10.2019]; Verfügbar unter: https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet.
3. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J, Tumorregister München (TRM). Das invasive Kopf-Hals-Karzinom – Daten eines populationsbezogenen klinischen Krebsregisters (Deutscher Krebskongress). 2016. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C0032_90_20160309_invKopfHalsPoster.pdf. [Zugriff am: 06.08.2019]
4. Brockmeier SJ, Ihrler S, Zimmermann F. Malignome des Nasopharynx. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). MANUAL Kopf-Hals-Malignome: W. Zuckschwerdt Verlag München; 2014. S. 277-89.
5. Chan AT. Nasopharyngeal carcinoma. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii308-12.
6. Hosemann W, Dammer R, Bloß HG, Fietkau R. Therapie maligner Tumoren im Bereich der Nasennebenhöhlen. Hno. 2002;50(6):578-95.
7. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 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: 11.10.2019]
8. Heroiu Cataloiu AD, Danciu CE, Popescu CR. Multiple cancers of the head and neck. Maedica (Buchar). 2013;8(1):80-5.
9. Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ASSO). Manual der chirurgischen Krebstherapie. 2011. Verfügbar unter: http://www.kup.at/kup/pdf/10374.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
10. Krebsregister Schleswig-Holstein - Instiut für Krebsepidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Band 11. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/. [Zugriff am: 11.10.2019]
11. Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters Niedersachen (EKN). Krebs in Niedersachsen - Jahresbericht 2019 mit Datenreport 2016. 2019. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/dateien/jahresberichte/jb2019_mit_Datenreport_2016/EKN-KKN%20Jahresbericht%202019%20Gesamt.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
12. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
13. Landeskrebsregister NRW. Jahresbericht 2017 - Krebsgeschehen in Nordrhein-Westfalen 2015. 2018. Verfügbar unter: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Jahresbericht_2017.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
14. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. Einzelne Krebsarten: Mund und Rachen (C00-C14). 2018. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2018/C00-C14_Mund_und_Rachen.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]

15. Krebsregister Rheinland-Pfalz. Bericht des Krebsregisters Rheinland-Pfalz 2018/19. Einzelne Krebsarten: Kehlkopf (C32). 2018. Verfügbar unter: http://www.krebsregister-rlp.de/fileadmin/user_upload/dokumente/04_Ver%C3%B6ffentlichungen/2018/C32_Kehlkopf.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
16. Krebsregister Hamburg. Krebs in Hamburg 2016 - Interaktiver Jahresbericht. Datenstand: 01.07.2019. 2019. Verfügbar unter: http://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/. [Zugriff am: 11.10.2019]
17. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Kurzbericht: Bösartige Neubildungen Mundhöhle und Rachen (ICD-10: C00-C14, ICD-9:140-149), Diagnosejahre 2015/2016. Datenstand: September 2018. 2019. Verfügbar unter: http://www.krebsregister.saarland.de/ergebnisse/ergebn.html. [Zugriff am: 11.10.2019]
18. Wang HY, Chang YL, To KF, Hwang JS, Mai HQ, Feng YF, et al. A new prognostic histopathologic classification of nasopharyngeal carcinoma. Chin J Cancer. 2016;35:41.
19. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006;15(10):1765-77.
20. Vokes EE, Liebowitz DN, Weichselbaum RR. Nasopharyngeal carcinoma. Lancet. 1997;350(9084):1087-91.
21. Chan AT, Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Hui EP, Leung SF, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2012;23 Suppl 7:vii83-5.
22. Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, Group E-E-EGW. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 5:v184-6.
23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik und Therapie des Mundhöhlenkarzinoms. AWMF-Registernummer: 007/100OL. Langversion 2.0 - Dezember. 2012. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-100OLl_S3_Mundh%C3%B6hlenkarzinom_122012-122015-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
24. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. Cancer Res. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
25. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-74.
26. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. Br J Cancer. 2015;112(9):1421-7.
27. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. Mol Cancer Ther. 2015;14(4):847-56.
28. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. Mol Immunol. 2015;67(2 Pt A):4-17.
29. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 11.10.2019]
30. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F34-54.

31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Larynxkarzinoms. AWMF-Registernummer: 017/076OL. Langversion 1.0 - Januar. 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Larynxkarzinom/Version_1.0/LL_Larynxkarzinom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
32. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Int J Cancer. 2008;122(12):2811-9.
33. Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 7:vii252-61.
34. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch Institut. Datenbankabfrage, Diagnose: Mundhöhle und Rachen (C00-C14), Nasenhöhle und Mittelohr (C30), Nasennebenhöhle (C31), Kehlkopf (C32). 2019 [11.10.2019]; Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
35. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C00-C14, C30-C32: HNO-Tumoren - Survival. 2018. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC0032G-ICD-10-C00-C14-C30-C32-HNO-Tumoren-Survival.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
36. Vermorken JB. Medical treatment in head and neck cancer. Ann Oncol. 2005;16 Suppl 2:ii258-64.
37. Muller T, Braun M, Dietrich D, Aktekin S, Hoft S, Kristiansen G, et al. PD-L1: a novel prognostic biomarker in head and neck squamous cell carcinoma. Oncotarget. 2017.
38. Weiler A. Die Systemtherapie bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren. SZO. 2017;1:18-21.
39. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted Therapy in Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA-R/M HNSCC). Cancers (Basel). 2016;8(3).
40. Dorsey K, Agulnik M. Promising new molecular targeted therapies in head and neck cancer. Drugs. 2013;73(4):315-25.
41. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3305-13.
42. Kopf-Hals-Tumorstiftung. Symptome von Kopf-Hals-Tumoren. 2019 [07.08.2019]; Verfügbar unter: http://www.khts.org/ueber-kopf-hals-krebs/symptome.
43. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. Kopf-Hals-Tumoren - Diagnose. 2019 [11.10.2019]; Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/kopf-hals-tumoren/diagnose.html.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Positronenemissionstomographie (PET) PET/Computertomographie (CT) bei Kopf-Hals-Tumoren. Stand: 16. März. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4266/2017-03-16_MVV-RL_PET-CT-Kopf-Hals-Tumoren_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
45. Kopf-Hals-Tumorstiftung. Diagnose von Kopf-Hals-Tumoren. 2019 [07.08.2019]; Verfügbar unter: http://www.khts.org/ueber-kopf-hals-krebs/diagnose.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-208. Stand: 18. Februar 2019. 2019.
47. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
48. Wittekind C, Meyer HJ. Kopf- und Halstumoren. In: Wittekind C (Hrsg.). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage Auflage. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGA; 2012. S. 23-59.
49. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93-9.
50. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):122-37.
51. Fuereder T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. Memo. 2016;9:66-9.
52. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Ferreira Castro A, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Front Oncol. 2017;7:72.
53. Addeo R, Caraglia M, Iuliano G. Pembrolizumab: the value of PDL1 biomarker in head and neck cancer. Expert Opin Biol Ther. 2016;16(9):1075-8.
54. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. Cancer Control. 2014;21(3):231-7.
55. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. Int Immunol. 2015;27(1):39-46.
56. Zandberg DP, Strome SE. The role of the PD-L1:PD-1 pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol. 2014;50(7):627-32.
57. Muenst S, Soysal SD, Tzankov A, Hoeller S. The PD-1/PD-L1 pathway: biological background and clinical relevance of an emerging treatment target in immunotherapy. Expert Opin Ther Targets. 2015;19(2):201-11.
58. Zhou C, Tang J, Sun H, Zheng X, Li Z, Sun T, et al. PD-L1 expression as poor prognostic factor in patients with non-squamous non-small cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(35):58457-68.
59. Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 Expression Correlates with Metastasis and Poor Prognosis in Oral Squamous Cell Carcinoma. PLoS One. 2015;10(11):e0142656.
60. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28.
61. 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.
62. 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. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

63. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase Ib KEYNOTE-012 Expansion Cohort. J Clin Oncol. 2016;34(32):3838-45.
64. Seiwert TY, Haddad R, Bauml J, Weiss J, Pfister DG, Gupta S, et al. Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer (HNSCC). American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; Chicago 2018.
65. Chow LQ, Mehra R, Haddad R, Mahipal A, Weiss J, Berger R, et al. Biomarkers and Response to Pembrolizumab in Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC). American Society Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; Chicago 2016.
66. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;393(10167):156-67.
67. MERCK & CO. INC., Kenilworth N, USA. Studienbericht KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019.
68. 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. J Thorac Oncol. 2017;12(2):208-22.
69. 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.
70. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Johrens K, Kirchner T, Reu S, et al. Harmonized PD-L1 immunohistochemistry for pulmonary squamous-cell and adenocarcinomas. Mod Pathol. 2016;29(10):1165-72.
71. 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. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1302-11.
72. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, Jöhrens 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.
73. Weichert W, Schwamborn K, Boxberg M, Scheel A, Büttner R, Schildhaus HU, et al. QuIP-Ringversuch zur PD-L1 Expressionsbestimmung in nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC). Der Pathologe. 2017;6:563-4.
74. Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP®). Zertifizierte Institute. 2019 [11.10.2019]; Verfügbar unter: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map.
75. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde Kopf und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO). Gemeinsame Stellungnahme von DGHO und DGHNO zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet, Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs). 2017. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Nivolumab%20-Plattenepithelkarzinom%20Kopf-Hals-Bereich-%20DGHO%20Stellungnahme%2020170922.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]

76. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? Head Neck. 2007;29(1):3-11.
77. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V., und Deutschen Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie: Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. AWMF-Registernummer: 128/001OL. Langversion 1.1 - Mai. 2015. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLl_S3_Palliativmedizin_2015-07.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
78. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.
79. Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, et al. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries. HNO. 2016;64(7):487-93. Palliative Behandlungsstandards fur Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich : Umfrage bezuglich der klinischen Routine in deutschsprachigen Landern.
80. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Tabellenband - Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung 2019 - Varianten 10 bis 21. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 11.10.2019]
81. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit, Stand: 31.12.2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2018.html. [Zugriff am: 11.10.2019]
82. Merlano MC, Vermorken JB, Wilke H, Bourhis J, Mesia R, Guigay J, et al. First-line treatment patterns for recurrent and/or metastatic head and neck cancer (R/M HNC) in Europe. Journal of Clinical Oncology. 2016;28(15_suppl):e16016.
83. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf. [Zugriff am: 11.10.2019]
84. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 30.06.2019. 2019 [11.10.2019]; Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.
85. MSD SHARP & DOHME GMBH. Modul 3 A und B - Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. Stand: 11.10.2019. 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 3-10Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg wird 1 x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 400 mg wird 1 x alle sechs Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17 Zyklen Oder: 8 Zyklen	1 Tag je Zyklus Oder: 1 Tag je Zyklus

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)**
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cetuximab: 21-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend an den Tagen 1, 8 und 15 mit 250 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2).	Cetuximab: 17 Zyklen	Cetuximab: 3 Tage je Zyklus
		Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 100 mg/m^2 KOF wird 1 x alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2).	Cisplatin: 6 Zyklen	Cisplatin: 1 Tag je Zyklus
		5-FU: 21-Tage-Zyklus: 5-FU 1.000 mg/m^2 KOF wird an den Tagen 1-4 als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben (Wiederholung alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen) (2).	5-FU: 6 Zyklen	5-FU: 4 Tage je Zyklus

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)**
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cetuximab: 21-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend an den Tagen 1, 8 und 15 mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2).	Cetuximab: 17 Zyklen	Cetuximab: 3 Tage je Zyklus
		Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2).	Carboplatin: 6 Zyklen	Carboplatin: 1 Tag je Zyklus
		5-FU: 21-Tage-Zyklus: 5-FU 1.000 mg/m² KOF wird an Tagen 1-4 als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben (Wiederholung alle drei Wochen für sechs Zyklen) (2).	5-FU: 6 Zyklen	5-FU: 4 Tage je Zyklus

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

5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die vom G-BA vergebene zVT Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU wird für die Darstellung des Behandlungsmodus das in der EXTREME-Studie verwendete Therapieprotokoll dargestellt, welches auch dem Protokoll der Zulassungsstudie KEYNOTE 048 entspricht (2, 3). Diese Entscheidung wird wie folgt begründet:

In einer von Laban et al. (2016) durchgeführten Befragung von Zentren mit Abteilungen für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz, gaben 58 der 62 teilnehmenden Zentren an, dass sie eine palliative Erstlinienbehandlung für das metastasierende oder rezidivierende Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region anbieten. Unter diesen 58 Zentren gaben 42 (ca. 72 %) an, dass in der palliativen Erstlinienbehandlung das EXTREME-Protokoll der Behandlungsstandard sei. Von den restlichen Zentren gaben 12 an, andere Protokolle als Erstlinienstandard einzusetzen; zwei Zentren gaben wiederum an, dass sie ihre Patienten standardmäßig mit Best Supportive Care oder über den Einschluss in eine klinische Studie versorgen (4). Das EXTREME-Regime entspricht somit der im deutschsprachigen Raum etablierten Behandlungsmodalität für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt. Pembrolizumab wird in einer Dosierung von 200 mg als intravenöse Infusion einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg als intravenöse Infusion einmal alle sechs Wochen (42-tägiger Zyklus) über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben (1).

Eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erfolgt bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (1). Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Pembrolizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen werden.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Cetuximab + Cisplatin + 5-FU

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 048 erfolgt die Behandlung mit Cetuximab an den Tagen 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion. Hierbei wird bei der aller ersten Gabe eine Initialdosis von 400 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) verabreicht. Alle Folgedosen erfolgen mit 250 mg/m^2 KOF. Die Behandlung mit Cisplatin erfolgt am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion bei einer Dosierung von 100 mg/m^2 KOF. Die Behandlung mit 5-FU erfolgt mit 1.000 mg/m^2 KOF an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion (2). Die

Therapie mit Cetuximab erfolgt laut Studienprotokoll bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht anzugeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cetuximab je drei Tagen in 17 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr. Die Therapie mit Cisplatin und 5-FU ist laut Studienprotokoll auf maximal sechs Zyklen begrenzt. Im Falle von Cisplatin entspricht die Behandlungsdauer somit je einem Tag in sechs Zyklen, also maximal sechs Behandlungstagen. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je vier Tagen in sechs Zyklen, also maximal 24 Behandlungstagen (2).

Cetuximab + Carboplatin + 5-FU

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 048 erfolgt die Behandlung mit Cetuximab an den Tagen 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion. Hierbei wird bei der aller ersten Gabe eine Initialdosis von 400 mg/m^2 KOF verabreicht. Alle Folgedosen erfolgen mit 250 mg/m^2 KOF. Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion mit einer Dosis von Area Under the Curve (AUC) 5. Die Behandlung mit 5-FU erfolgt mit 1.000 mg/m^2 KOF an den Tagen eins bis vier eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als Dauerinfusion (2). Die Therapie mit Cetuximab erfolgt laut Studienprotokoll bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität. Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht anzugeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Cetuximab je drei Tagen in 17 Zyklen, also maximal 52 Behandlungstage im Jahr. Die Therapie mit Carboplatin und 5-FU ist laut Studienprotokoll auf maximal sechs Zyklen begrenzt. Im Falle von Carboplatin entspricht die Behandlungsdauer somit je einem Tag in sechs Zyklen, also maximal sechs Behandlungstagen. Im Falle von 5-FU entspricht die Behandlungsdauer je vier Tagen in sechs Zyklen, also maximal 24 Behandlungstagen (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 200 mg wird 1 x alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 400 mg wird 1 x alle sechs Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17[a] Oder: 8[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cetuximab: 21-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend an den Tagen 1, 8 und 15 mit 250 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2).	Cetuximab: 52[a]
		Cisplatin: 21-Tage-Zyklus: Cisplatin 100 mg/m² KOF wird 1 x alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2).	Cisplatin: 6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
		5-FU: 21-Tage-Zyklus: 5-FU 1.000 mg/m^2 KOF wird an den Tagen 1-4 als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben (Wiederholung alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen) (2).	5-FU: 24
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cetuximab: 21-Tage-Zyklus: Cetuximab wird 1 x in der Initialdosis an Tag 1 des ersten Zyklus mit 400 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 120 Minuten gegeben, anschließend an den Tagen 1, 8 und 15 mit 250 mg/m^2 KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten (2).	Cetuximab: 52[a]
		Carboplatin: 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird 1 x alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2).	Carboplatin: 6
		5-FU: 21-Tage-Zyklus: 5-FU 1.000 mg/m^2 KOF wird an Tagen 1-4 als Dauerinfusion über 24 Stunden gegeben (Wiederholung alle drei Wochen für sechs Zyklen) (2).	5-FU: 24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
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: Es handelt sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. 5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen. Dies ist der Fall für die Therapie mit Pembrolizumab. Die zVT sind in ihrer Behandlungsdauer beschränkt. So werden bei der Behandlung mit Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU das 5-FU und Carboplatin oder Cisplatin für maximal sechs dreiwöchige Zyklen gegeben. Für Cetuximab hingegen besteht keine Beschränkung.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	21-Tage-Zyklus: 17[a] Oder: 42-Tage-Zyklus: 8[a]	200 mg 2 Durchstechflaschen à 100 mg Oder: 400 mg 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.400 mg Oder: 8 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 32 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 3.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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)**
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cetuximab + Cisplatin[b] + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	<u>Cetuximab:</u> 52[a]	<u>Cetuximab:</u> Initialdosis: 400 mg/m² KOF 3 Durchstechflaschen à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 500 mg Anschließend wöchentliche Dosis (Tag 1, 8, 15 je Zyklus): 250 mg/m² KOF 1 Durchstechflasche à 500 mg	<u>Cetuximab:</u> Initialdosis: 1 Zyklus x (3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg Wöchentliche Dosis: 51 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 26.300 mg
		<u>Cisplatin:</u> 6	<u>Cisplatin:</u> 100 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 100 mg	<u>Cisplatin:</u> 6 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 1.200 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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)**
		5-FU: 24	5-FU: 1.000 mg/m² KOF 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	5-FU: 6 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 48 Durchstech-flaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 48.000 mg
Cetuximab + Carboplatin[b] + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Cetuximab: 52[a]	Cetuximab: Initialdosis: 400 mg/m² KOF 3 Durchstechflaschen à 100 mg plus 1 Durchstechflasche à 500 mg Anschließend wöchentliche Dosis (Tag 1, 8, 15 je Zyklus): 250 mg/m² KOF 1 Durchstechflasche à 500 mg	Cetuximab: Initialdosis: 1 Zyklus x (3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg), Gesamtverbrauch = 3 Durchstechflaschen à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 500 mg Wöchentliche Dosis: 51 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 500 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 500 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 26.300 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage 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: 6	Carboplatin: AUC 5 2 Durchstechflaschen à 50 mg plus 1 Durchstechflasche à 600 mg	Carboplatin: 6 Zyklen x (2 Durchstechflaschen à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 600 mg), Gesamtverbrauch = 12 Durchstechflaschen à 50 mg + 6 Durchstechflaschen à 600 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 4.200 mg
		5-FU: 24	5-FU: 1.000 mg/m^2 KOF 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg	5-FU: 6 Zyklen x 4 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 1.000 mg, Gesamtverbrauch = 48 Durchstech-flaschen à 1.000 mg Jahresdurchschnitts-verbrauch: 48.000 mg

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

b: Dosierung nach Studienprotokoll KEYNOTE 048 (entspricht EXTREME-Regime) (2).

c: Ausgehend von einer Tagesdosis von 1,8 Gy entspricht die Anzahl an Behandlungstagen bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 70 Gy 39 Tage; bei einer Tagesdosis von 2,0 Gy ergeben sich 35 Behandlungstage.

5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score;
DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).

Angaben zu den Kalkulationsgrundlagen (Berechnung des Verbrauchs)

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel auf gängigen Dosierungen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (1).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für die zVT Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU basieren auf dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr der Studie KEYNOTE 048. Diese Angaben entsprechen dem publizierten Behandlungsprotokoll der EXTREME-Studie und sind im deutschsprachigen Raum standardmäßig als palliative Erstlinienbehandlung im Anwendungsgebiet etabliert (2-4).

Bei Arzneimitteln, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der KOF erfolgt, wurden zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und –gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (5) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (6). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (7). Für die Berechnung des Verbrauchs wird eine durchschnittliche KOF für Frauen und Männer 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 (5).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (6):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

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

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

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

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

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln Cetuximab, Cisplatin, Carboplatin, Docetaxel und 5-FU werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen und Männer errechnet (1,90 m^2, siehe vorheriger Abschnitt). 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.

Im Studienprotokoll wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 5 empfohlen. Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel (8):

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

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wurde anhand folgender Formel berechnet (8):

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

Gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2017 45,8 Jahre für Frauen und 43,1 Jahre für Männer (9). 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 (10). 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 auch für die Berechnung der Carboplatin-Dosis dem Mikrozensus 2017 entnommen (Frauen: 68,7 kg; Männer: 85,0 kg) (5).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (8):

GFR(♀)=0,85 x ((140-45,8)/0,75) x (68,7/72)
GFR(♀)=101,9 ml/min

Carboplatin-Dosis(♀)=AUC 5×(101,9+25)
Carboplatin-Dosis(♀)=634,3 mg

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

Carboplatin-Dosis(♂)=AUC 5×(127,1+25)
Carboplatin-Dosis(♂)=760,5 mg

Carboplatin-Dosis(♀/♂)=(634,3 mg + 760,5 mg) / 2
Carboplatin-Dosis(♀/♂)=697,4 mg

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 697,4 mg für die Kombination mit Cetuximab und 5-FU, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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 nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.234,94 €	3.051,69 €[a] (1,77 €[b]; 181,48 €[c])
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Cetuximab	ERBITUX® 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 303,09 €	285,15 €[a] (1,77 €[b]; 16,17 €[c])
	ERBITUX® 500 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.471,49 €	1.388,86 €[a] (1,77 €[b]; 80,86 €[c])
5-FU	RIBOFLUOR® 5 x 1.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 33,27 €	31,50 €[a] (1,77 €[b])
	RIBOFLUOR® 5 x 5.000 mg 1 Stück: Festbetrag = 113,07 €	106,53 €[a] (1,77 €[b]; 4,77 €[d])
Cisplatin	CISPLATIN ACCORD 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 17,20 €	15,13 €[a] (1,77 €[b]; 0,30 €[c])
	CISPLATIN ACCORD 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 47,37 €	43,87 €[a] (1,77 €[b]; 1,73 €[c])
	CISPLATIN ACCORD 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 76,26 €	71,39 €[a] (1,77 €[b]; 3,10 €[c])
Carboplatin	CARBOPLATIN ONKOVIS 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,38 €	31,50 €[a] (1,77 €[b]; 1,11 €[c])

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	CARBOPLATIN ONKOVIS 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 82,93 €	77,75 €[a] (1,77 €[b]; 3,41 €[c])
	CARBOPLATIN ONKOVIS 450 mg 1 Stück: Taxe-VK = 228,46 €	216,37 €[a] (1,77 €[b]; 10,32 €[c])
	CARBOPLATIN ONKOVIS 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,52 €	285,01 €[a] (1,77 €[b]; 13,74 €[c])
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V. c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V. 5-FU: 5-Fluorouracil; Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-21 stellen die Apothekenverkaufspreise [Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer (MwSt)] zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzgl. der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem aktuell günstigsten Preis pro mg gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 1. Oktober 2019. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-20) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-21) werden zunächst die jährlichen Kosten der einzelnen Therapien ermittelt. Im Falle der zVT Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU werden die Kosten für die im Protokoll der Studie KEYNOTE 048 angegebenen Behandlungszyklen berechnet (siehe Tabelle 3-22).

Tabelle 3-22: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

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 (KEYTRUDA®)	Pembrolizumab: 21-Tage-Zyklus: 200 mg 1 x alle 3 Wochen (2 x 100 mg) Oder: 42-Tage-Zyklus: 400 mg 1 x alle 6 Wochen (4 x 100 mg)	17 Zyklen x (2 x 3.051,69 €) = 103.757,46 € Oder: 8 Zyklen x (4 x 3.051,69 €) = 97.654,08 €	**103.757,46 €** **Oder:** **97.654,08 €**
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cetuximab + Cisplatin[a] + 5-FU (ERBITUX® + CISPLATIN ACCORD + RIBOFLUOR®)	Cetuximab: *Initialdosis*: 400 mg/m² KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) *Folgedosis*: 200 mg/m² KOF wöchentlich (1 x 500 mg)	3 x 285,15 € + 1 x 1.388,86 € = 2.244,31 € (Am ersten Tag des ersten Zyklus) 2 x 1.388,86 € + 16 Zyklen x 3 x 1.388,86 € = 70.831,86 € (Tag 8 und 15 des ersten Zyklus plus 16 volle Zyklen)	2.244,31 € + 70.831,86 € + 856,68 € + 302,40 € **= 74.235,25 €**
	Cisplatin: 100 mg/m² KOF 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (2 x 100 mg)	6 Zyklen x (2 x 71,39 €) = 856,68 €	
	5-FU: 1.000 mg/m² KOF an 4 Tagen alle 3 Wochen für 6 Zyklen (2 x 1.000 mg)	6 Zyklen x 4 Behandlungstage x 2 x (31,50 €/5) = 302,40 €	

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**
Cetuximab + Carboplatin[a] + 5-FU (ERBITUX® + CARBOPLATIN ONKOVIS + RIBOFLUOR®)	Cetuximab: *Initialdosis*: 400 mg/m² KOF einmalig (3 x 100 mg + 1 x 500 mg) *Folgedosis*: 200 mg/m² KOF wöchentlich (1 x 500 mg)	3 x 285,15 € + 1 x 1.388,86 € = 2.244,31 € (Am ersten Tag des ersten Zyklus)	2.244,31 € + 70.831,86 € + 2.088,06 € + 302,40 € **= 75.466,63 €**
		2 x 1.388,86 € + 16 Zyklen x 3 x 1.388,86 € = 70.831,86 € (Tag 8 und 15 des ersten Zyklus plus 16 volle Zyklen)	
	Carboplatin: AUC 5 1 x alle 3 Wochen für 6 Zyklen (+ 2 x 50 mg + 1 x 600 mg)	6 Zyklen x (2 x 31,50 € + 285,01 €) = 2.088,06 €	
	5-FU: 1.000 mg/m² KOF an 4 Tagen alle 3 Wochen für 6 Zyklen (2 x 1.000 mg)	6 Zyklen x 4 Behandlungstage x 2 x (31,50 €/5) = 302,40 €	

a: Dosierung nach Protokoll der Studie KEYNOTE 048 (entspricht EXTREME-Regime) (2)
5-FU: 5-Fluorouracil; AUC: Area Under the Curve; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm

Die in Tabelle 3-22 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien, wie sie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2. Beschrieben wurden. Dabei werden die Anzahl der Zyklen und die tägliche Dosierung der einzelnen Therapien berücksichtigt. 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 somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 103.757,46 € pro Patient im 21-tägigen Zyklus bzw. 97.654,08 € pro Patient im 42-tägigen Zyklus.

Für die zVT Cetuximab + Cisplatin + 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 74.235,25 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Cetuximab + Carboplatin + 5-FU fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 75.466,63 € pro Patient für die GKV an.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17 bzw. 8
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten	1	17 bzw. 8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
	exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	PD-L1-Testung (Biomarker)	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Cetuximab (*bei Verabreichung in Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin und 5-FU*)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	3	52
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	3	52
Cisplatin *(bei Verabreichung in Kombination mit Cetuximab und 5-FU)*	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	6
		Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	1	6
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	1	6
Carboplatin *(bei Verabreichung in Kombination mit Cetuximab und 5-FU)*	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1	6
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	1	6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwend-igen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwend-igen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
5-FU *(bei Verabreichung in Kombination mit Cetuximab und Cisplatin oder Carboplatin)*	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	4	24
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten	4	24
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KOF: Körperoberfläche; l: Liter; m^2: Quadratmeter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-23 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

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 z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), werden nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Cisplatin, Carboplatin und 5-FU ist die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung notwendig (11-13).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und Cetuximab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 14).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion (1). Die Behandlung mit Cetuximab, Cisplatin, Carboplatin und 5-FU erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (11-14).

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren (1).

Cisplatin (CISPLATIN ACCORD)

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. Über einen Zeitraum von 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 Glucoselösung 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 (11). 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, oder wenn die Harnausscheidung nach der Hydrierung bei weniger als 100-200 ml/Stunde liegt. Die forcierte Diurese wird durch die intravenöse Gabe von 37,5 g Mannitol als 10 %ige Lösung (375 ml einer 10% igen Mannitollösung) oder bei normaler Nierenfunktion durch Gabe eines Diuretikums herbeigeführt (11).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	6,17 €
PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	38,42 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	115,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien	
Cetuximab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	71,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	16,99 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	87,99 €
Cisplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	16,99 €
Hydratation: 3 l einer isotonischen Kochsalzlösung pro Tag	7,98 €
Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	9,11 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	115,08 €
Carboplatin	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	16,99 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	97,99 €
5-FU	
Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	16,99 €
Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	97,99 €
5-FU: 5-Fluorouracil; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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.

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (15). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (15).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 6,17 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 16,99 € abrechnungsfähig (16).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 38,42 € abrechnungsfähig (16).

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 isotonischer Kochsalzlösung wird anhand einer Packung Natriumchlorid 0,9 % Braun Ecobag Infusionslösung (4 x 3.000 ml) berechnet und mit 7,98 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit 10 %iger Mannitollösung werden anhand der MANNITOL Infusionslösung 10 mit 9,11 € je 500 ml abgerechnet (siehe Tabelle 3-24).

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-25: 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 21-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	1.207,00 €	5.975.857,00 € - 6.476.762,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	104,89 €	519.310,39 € - 562.839,74 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	38,42 €	190.217,42 € - 206.161,72 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.350,31 €	6.685.384,81 € - 7.245.763,46 €
Pembrolizumab 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	568,00 €	2.812.168,00 € - 3.047.888,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	49,36 €	244.381,36 € - 264.865,76 €
		PD-L1-Testung (Biomarker) (EBM-Ziffer 19321)	38,42 €	190.217,42 € - 206.161,72 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	655,78 €	3.246.766,78 € - 3.518.915,48 €

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 Vergleichstherapien				
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692,00 €	18.279.092,00 € - 19.811.272,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.430,00 €	12.030.930,00 € - 13.039.380,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.393,18 €	6.897.634,18 € - 7.475.803,88 €
		Hydratation: 3 l pro Tag isotonische Kochsalzlösung	47,87 €	236.979,62 € - 256.843,59 €
		Forcierte Diurese mit Mannitol: 375 ml einer 10 %igen Mannitollösung	54,66 €	270.621,66 € - 293.305,56 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.617,71 €	37.715.257,46 € - 40.876.605,03 €
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithel-karzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	3.692,00 €	18.279.092,00 € - 19.811.272,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (Hilfstaxe)	2.430,00 €	12.030.930,00 € - 13.039.380,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1.393,18 €	6.897.634,18 € - 7.475.803,88 €

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
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	7.515,18 €	37.207.656,18 € - 40.326.455,88 €
5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; l: Liter; ml: Milliliter; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1				

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-23 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-24 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung. Die Spannbreite der Zusatzkosten für die Population ergibt sich aus einer Patientenbandbreite von 4.951-5.366 Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) (siehe auch Abschnitt 3.2.4).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) 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 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a, b]**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA® 21-Tage-Zyklus)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	105.107,77 €	520.388.569,27 € - 564.008.293,82 €
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 42-Tage-Zyklus	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	98.309,86 €	486.732.116,86 € - 527.530.708,76 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Cetuximab + Cisplatin + 5-FU (ERBITUX® + CISPLATIN ACCORD + RIBOFLUOR®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	81.852,96 €	405.253.980,21 € - 439.222.956,53 €
Cetuximab + Carboplatin + 5-FU (ERBITUX® + CARBOPLATIN ONKOVIS + RIBOFLUOR®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1)	82.981,81 €	410.842.941,31 € - 445.280.392,46 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Für erwachsene Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) berechnet sich die Spanne aus den Jahrestherapiekosten pro Patient mal die minimale Patientenanzahl (4.951) bzw. mal der maximalen Patientenanzahl (5.366).

5-FU: 5-Fluorouracil; CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Quelle: (17)

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Das unter Kodierung A untersuchte Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst die Patientenpopulation der erwachsenen Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbarem rezidivierendem Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1).

Mit Pembrolizumab steht erstmalig für das Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen“ eine Behandlungsoption mit einem monoklonalen, humanisierten/humanen anti-PD-1-Antikörper zur Verfügung. Mittels Pembrolizumab ist darüber hinaus erstmals eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über einen prädiktiven Biomarker bei Kopf-Hals-Tumoren möglich.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 4.951-5.366 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab behandelt werden können.

Wie in Abschnitt 3.2 bereits erläutert, ist aufgrund fehlender Quellen für den deutschen Versorgungskontext eine Konkretisierung der Patienten mit einem nicht resezierbarem Rezidiv derzeit nicht möglich. Es ist also davon auszugehen, dass die Zahlen zur GKV-relevanten Zielpopulation leicht überschätzt sind, und die reelle Patientenzahl somit niedriger ist als die in Abschnitt 3.2 angegebene Spanne von 4.951-5.366 Patienten. Somit ist zu erwarten, dass die tatsächlichen Jahrestherapiekosten jene die in Tabelle 3-26 dargestellten wurden nicht überschreiten werden.

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

Kontraindikationen

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

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 048 brachen 11,7 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen unerwünschten Ereignissen ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4 Modul 4A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab für erwachsene Patienten mit metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) erstmalig eine Erstlinientherapieoption zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen weiterer Erkrankungen, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patienten mit Pembrolizumab behandelt werden.

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels diente die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) (1). Für die Darstellung des Behandlungsmodus der zVT Cetuximab + Carboplatin oder Cisplatin + 5-FU diente der Bericht der Studie KEYNOTE 48 (2).

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2019) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug

gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragrafen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 4. Quartal 2019), der Hilfstaxe Anlage 3, und der Lauer-Taxe entnommen (15, 16).

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (5). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (6).

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) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
2. MERCK & CO. INC., Kenilworth N, USA. Studienbericht KEYNOTE 048 (MK-3475-48): A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2019.
3. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med. 2008;359(11):1116-27.
4. Laban S, Kimmeyer J, Knecht R, Hoffmann TK, Busch CJ, Veit JA, et al. Palliative treatment standards for head and neck squamous cell carcinoma : Survey of clinical routine in German-speaking countries. HNO. 2016;64(7):487-93. Palliative Behandlungsstandards fur Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich : Umfrage bezuglich der klinischen Routine in deutschsprachigen Landern.
5. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=E6EB855FAC50EB734AF670215014D100.internet742. [Zugriff am: 21.10.2019]
6. 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.
7. 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: 08.10.2019]
8. Medscape. Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) - MedCalc 3000. 2019. Verfügbar unter: https://reference.medscape.com/calculator/carboplatin-auc-dose-calvert. [Zugriff am: 10.09.2019]

9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand. Durchschnittsalter nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/durchschnittsalter-zensus.html. [Zugriff am: 21.10.2019]
10. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2018. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#. [Zugriff am: 10.09.2019]
11. Accord Healthcare Limited. Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Cisplatin) 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April. 2015.
12. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation RIBOFLUOR® (5-Fluorouracil) 50 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2017.
13. onkovis GmbH. Fachinformation CARBOPLATIN ONKOVIS (Carboplatin) 10 mg/ml Infusionslösung. Stand: November. 2016.
14. Merck KGaA, DE-Darmstadt. Fachinformation ERBITUX® (Cetuximab) 5 mg/ml Infusionslösung. Stand: Mai. 2019.
15. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. Oktober. 2015. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_der_Hilfstaxe_Stand_01102015.pdf. [Zugriff am: 08.10.2018]
16. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2019.pdf. [Zugriff am: 09.10.2019]
17. MSD SHARP & DOHME GMBH. Modul 3 A und B - Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. Stand: 08.10.2019. 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

KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

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

Patienten mit HNSCC oder zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom sollten für eine Behandlung aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden. Die Tumoren müssen eine PD-L1-Expression mit einem CPS-Wert ≥ 1 % aufweisen. Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

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 bei jeder Verordnung 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. 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.

Zulassungsstudie KEYNOTE-048

Die Behandlung mit Pembrolizumab wurde bis zu einem gemäß RECIST 1.1-definierten und durch einen Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Gabe von Pembrolizumab konnte nach gemäß RECIST 1.1-definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte.

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 HNSCC

Im Allgemeinen treten Nebenwirkungen unter einer Pembrolizumab-Kombinationstherapie häufiger auf als unter einer Pembrolizumab-Monotherapie oder unter einer Chemotherapie allein, da alle Komponenten dazu beitragen. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab als Monotherapie oder Pembrolizumab in

Kombination mit Chemotherapie) vor Beginn einer Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, deren Tumoren PD-L1 exprimieren, abwägen.

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 ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich. Die Daten von Patienten ≥ 65 Jahren sind zu begrenzt, um daraus Rückschlüsse auf die Population mit klassischem HL zu ziehen. Die Daten hinsichtlich einer Monotherapie mit Pembrolizumab bei Patienten mit reseziertem Stadium-III-Melanom, hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem RCC mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, hinsichtlich einer Kombination mit Chemotherapie bei Patienten mit metastasierendem NSCLC sowie hinsichtlich einer Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab (mit oder ohne Chemotherapie) bei Patienten mit metastasierendem oder nicht resezierbaren rezidivierendem HNSCC sind in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre begrenzt.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); 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 oberen Normwert (ULN); > 2,5-fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KN048

Patienten mit nasopharyngealem Karzinom, einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≥ 2

Patienten mit einem ECOG Performance Status ≥ 2 waren von den klinischen Studien bei HNSCC 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. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

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 (2).

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 [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs 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 (MAH) legt den ersten PSUR 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 (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen (irARs).

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 Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

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 (irARs), 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 3-27: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	**Fällig am**
1. Wirksamkeitsprüfung nach der 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

Beschreibung	**Fällig am**
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (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 Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	2Q 2021
3. 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
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (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	2Q 2020
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (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
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (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
7. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)	1Q 2021
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; IHC: Immunhistochemisch; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCC: Renal Cell Carcinoma; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid; R/R: Rezidivierend oder refraktär	

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 3-28 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 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 3-28: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	**Risikominimierungsmaßnahmen**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, 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.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
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 Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	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
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung notwendig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in der vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen NSCLC Studie KN042 mit Pembrolizumab
GVHD: Graft versus Host Disease; HL: Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PSUR: Periodic Safety Update Reports 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.

3.4.5 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® als Monotherapie beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

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 3-29: 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*
	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*
	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*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	**Schweregrad**	**Modifikation der Behandlung**
Endokrinopathien	Nebenniereninsuffizienz 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* 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 **HINWEIS**: Zur Behandlung von Patienten mit RCC **unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib** mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0-1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-facher Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad 2 Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn: Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten ≥ 50 %igem 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*
	Grad 4 oder bestätigte(s) SJS oder TEN	dauerhaftes Absetzen

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
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*
	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.

* 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: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; dl: Deziliter; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Upper Limit of Normal

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad 4 oder wiederholt auftretenden Grad 3 immunvermittelten Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-29 nicht anders festgelegt.

Hinsichtlich der Dosierung von Axitinib im Rahmen der Behandlung von Patienten mit RCC mit KEYTRUDA® in Kombination mit Axitinib, siehe die entsprechende Fachinformation (SmPC) von Axitinib. Bei Anwendung in Kombination mit Pembrolizumab kann eine Dosissteigerung von Axitinib über die Initialdosis von 5 mg hinaus in Intervallen von 6 Wochen oder länger in Betracht gezogen werden

Bei Patienten mit RCC und Erhöhungen der Leberenzyme unter KEYTRUDA® in Kombination mit Axitinib:

- Falls ALT oder AST um ≥ 3-fache, aber < 10-fache des oberen Normwertes ohne gleichzeitige Erhöhung des Gesamtbilirubins um ≥ 2-fache des oberen Normwertes erhöht sind, sollte die Behandlung sowohl mit KEYTRUDA® als auch mit Axitinib bis zum Abklingen dieser Nebenwirkungen auf Grad 0-1 unterbrochen werden. Eine Kortikosteroidtherapie kann in Betracht gezogen werden. Nach Abklingen kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit einem der beiden einzelnen Arzneimittel oder aufeinanderfolgend mit beiden erwogen werden. Bei Wiederaufnahme der Behandlung mit

Axitinib kann eine Dosisreduktion entsprechend der Fachinformation von Axitinib in Betracht gezogen werden.

- Falls ALT oder AST um ≥ 10-fache, oder um > 3-fache des oberen Normwertes mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamtbilirubins um ≥ 2-fache des oberen Normwertes erhöht sind, sollten sowohl KEYTRUDA® als auch Axitinib dauerhaft abgesetzt werden und eine Kortikosteroidtherapie kann in Betracht gezogen werden.

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 Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

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 Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

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

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Nebenniereninsuffizienz oder 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-1-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-1-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 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 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (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 $\leq$ 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)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (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® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (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 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 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. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. 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 Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit / Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung 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 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von insgesamt 96 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.

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® (1). 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 dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7) (2).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten RMP (siehe Abschnitt 3.4.7) (3).

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) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand: November. 2019.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Risikomanagement-Plan (RMP) Pembrolizumab, Version 27.0. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-30 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die bereits in Abschnitt 3.3.4 beschriebene PD-L1-Testung als zusätzlich notwendige GKV-Leistung erforderlich (siehe Tabelle 3-30). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Somit ist der Nachweis der PD-L1-Expression hinreichend im EBM abgebildet. Auf die Darstellung weiterer Angaben in Abschnitt 3.5 wird somit verzichtet.

Tabelle 3-30: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	**Bezeichnung der ärztlichen Leistung**	**Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)**	**Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)**
1	PD-L1-Testung	PD-L1-Test bei Patienten mit NSCLC, Urothelkarzinom oder HNSCC: […] Patienten mit zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom oder HNSCC sollten für eine Behandlung aufgrund einer mittels eines validierten Tests bestätigten PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden (siehe Abschnitt 5.1) (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) hat den Stand November 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-30, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-30 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November. 2019.