

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Adjuvante Behandlung von Erwachsenen mit NSCLC
mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion
und Platin-basierter Chemotherapie*

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

Stand: 19.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	71
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	75
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	89
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	90

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms	17
Tabelle 3-2: IASLC Beschreibung der TNM-Stadien nach UICC-Klassifikationen 7 und 8..	19
Tabelle 3-3: Einstufung der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten NSCLC-Krankheitsstadien gemäß UICC-Klassifikationen 7 und 8	22
Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA (N2) nach Robinson	23
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33 und C34	30
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom	33
Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des NSCLC	34
Tabelle 3-8: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des NSCLC.....	35
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-10: Ableitung der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	56
Tabelle 3-16: Jährliche Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	61
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-21: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	73
Tabelle 3-22: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	76
Tabelle 3-23: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	78

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 90

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Verteilung der UICC-Stadien bei Lungenkrebs-Erstdiagnose (ICD-10 C33 und C34), 2017-2018, nach Geschlecht, oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM.....	16
Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (pro 100.000 Personen; rohe Rate) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2019	31
Abbildung 3: Flussdiagramm zur schrittweisen Herleitung der Zielpopulation	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1
CRISP	Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
ICD-10	International Classification of Diseases 10th Revision (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e. V.

Abkürzung	Bedeutung
KRAS	Kirsten Rat Sarkoma
MET	c-Mesenchymal-epithelial Transition Factor
MwSt.	Mehrwertsteuer
NRG-1	Human Neuregulin 1
NSCLC	Non-small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
NTRK	Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RET	Rearranged during Transfection
RKI	Robert Koch-Institut
ROS1	Protoonkogene Tyrosinproteinkinase ROS
SCLC	Small Cell Lung Cancer (kleinzelliges Lungenkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses (standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TPS	Tumor Proportion Score
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control (Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Die Anwendungsgebiete von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) wurden mit der Zulassung vom 12. Oktober 2023 um die vorliegende Indikation erweitert: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem

Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).“ (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen wird für das vorliegende Dossier wie folgt umgesetzt:

- Beobachtendes Abwarten

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 25. Mai 2023 fand das aktuellste Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2023-B-052) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) über das zum Zeitpunkt der Antragstellung für die Dossierberatung geplante Anwendungsgebiet „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC in den Tumorstadien IB (T2 ≥ 4 cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt“ statt. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 19. Oktober 2023 festgehalten (2). Darin bestimmt er anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA für das genannte Anwendungsgebiet folgende zVT:

- a) „Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB - IIIA zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorsektion, die für eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- beobachtendem Abwarten (nur für Patientinnen und Patienten im Stadium IB)
- und
- postoperativer (adjuvanter) systemischer Chemotherapie unter Auswahl von
 - Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin

und

- Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel (nur für Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium)
- b) Erwachsene mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Stadium IB - IIIA zur adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion, nach vorheriger adjuvanter platinbasierter Chemotherapie oder die für diese nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab als Monotherapie:

- Beobachtendes Abwarten“.

Laut Erläuterung des G-BA erfolgen die Empfehlungen in Leitlinien zu adjuvanten Therapieoptionen in Abhängigkeit vom jeweiligen Tumorstadium. Für die Bestimmung der zVT sei die aktuell gültige Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis, TNM)-Klassifikation in der 8. Edition der Internationalen Vereinigung zur Krebskontrolle (Union for International Cancer Control, UICC) zugrunde gelegt worden, weshalb sich Änderungen der Stadienklassifikationen insbesondere in den Stadien IB und III im Vergleich zur Stadienklassifikation in der 7. Edition der UICC ergäben. Der G-BA gehe dementsprechend davon aus, dass Tumoren im Stadium IA oder IB ($T < 4$ cm) sowie \geq IIIB (nach Klassifikation der 8. Edition) nicht für die Therapie mit Pembrolizumab infrage kommen.

Vom geplanten Anwendungsgebiet seien sowohl Patient:innen umfasst, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind, als auch Patient:innen, die eine vorherige adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben bzw. die für diese nicht geeignet sind. Für die Bestimmung der zVT werde daher zwischen Patient:innen unterschieden, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind (Patientengruppe a), oder die eine vorherige adjuvante Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben bzw. die für diese nicht geeignet sind (Patientengruppe b). Es werde darauf hingewiesen, dass die Relevanz der Patientengruppe a) abhängig von der finalen Formulierung des zugelassenen Anwendungsgebiets sei (2).

Die MSD Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) weist an dieser Stelle darauf hin, dass durch die endgültige Formulierung des vorliegenden, zugelassenen Anwendungsgebiets (vgl. Abschnitt 3.1.1) sichergestellt ist, dass alle davon umfassten Patient:innen bereits eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben. Die anhand der ursprünglichen Formulierung durch den G-BA identifizierte Teilpopulation a) (Patient:innen, die für eine adjuvante Platin-basierte Chemotherapie geeignet sind) ist somit nicht mehr Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Zu Teilpopulation b) führt der G-BA im Beratungsgespräch weiter aus, dass es für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit komplett reseziertem NSCLC die zugelassenen Wirkstoffe Atezolizumab (nach Platin-basierter Chemotherapie) und Osimertinib gebe. Diese Wirkstoffe würden auch in den Leitlinien für Patient:innen mit komplett reseziertem NSCLC in den Stadien II oder IIIA nach vorheriger adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie benannt.

Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu Osimertinib und Atezolizumab und insbesondere unter Berücksichtigung, dass sowohl für Osimertinib als auch für Atezolizumab weitere klinische Daten erwartet würden (Befristungen der Beschlüsse bis 01. Juli 2024 und 01. Oktober 2024), sei der Stellenwert dieser Wirkstoffe nicht abschließend beurteilbar. Sie werden nicht als zVT benannt.

Für Patient:innen, die keine Mutation im Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EGFR) oder eine Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-Expression < 50 % haben, bestehe keine Empfehlung für eine weitere medikamentöse oder nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung.

In der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Therapiesituation, wonach die Patient:innen im Anwendungsgebiet als krankheitsfrei gelten, hat der G-BA „Beobachtendes Abwarten“ als zVT bestimmt (2).

In einer früheren Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2021-B-346; erfolgt am 09. Dezember 2021), in welcher der G-BA für Patient:innen der Teilpopulation b) „Beobachtendes Abwarten“ als zVT bestimmt hatte, wurde zudem vermerkt, dass hinsichtlich der Operationalisierung der zVT in dieser Teilpopulation aus Sicht des G-BA die Anwendung eines Placebos in der Kontrollgruppe einer Studie im Rahmen eines „beobachtenden Abwartens“ zum Zwecke der Verblindung prinzipiell geeignet sei. (3).

MSD stimmt diesen Ausführungen zu und stellt den Zusatznutzen von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“, operationalisiert als die Gabe von Placebo, dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. 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 aktuellen Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) und den finalen Niederschriften zu den beiden erfolgten G-BA-Beratungsgesprächen 2021-B-346 und 2023-B-052 (1-3).

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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-052 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 > 4 cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Datum: 19. Oktober 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-346 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des NSCLC. Datum: 24. Februar 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition/Grundlagen Lungenkarzinom

Das Lungenkarzinom ist eine lebensbedrohliche Krebserkrankung, die primär in der Lunge entsteht (1). Es gehört in beiden Geschlechtern zu den häufigsten bösartigen Neubildungen weltweit und auch in Deutschland (2). Die Kodierung gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision (International Classification of Diseases 10th Revision, ICD-10) lautet: C34 „Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge“ (3). Innerhalb des Lungenkarzinoms wird histologisch zwischen dem kleinzelligen Lungenkarzinom (Small Cell Lung Cancer, SCLC) und dem NSCLC unterschieden. Der Anteil des mit einer besonders schlechten Prognose assoziierten SCLC an den neudiagnostizierten Lungenkrebsfällen nimmt allerdings ab (1). Innerhalb des NSCLC werden durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) und die International Agency for Research on Cancer (IARC) derzeit die folgenden histopathologischen Subtypen unterschieden: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom und sonstige Histologien inklusive des adenosquamösen Karzinoms, des sarkomatoiden Karzinoms, neuroendokriner Tumoren und weiterer spezifischer Entitäten (1). Auch therapieorientierte Leitlinien wie z. B. die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie (DGHO) unterscheiden zwischen dem SCLC und dem NSCLC, da diese beiden Lungenkarzinomformen grundsätzlich unterschiedlich therapiert werden. Darüber hinaus ist für die Therapie innerhalb des NSCLC wichtig, ob ein plattenepithelialer oder ein nicht-plattenepithelialer Subtyp vorliegt (2, 4, 5). Bei ca. 73,6-83,6 % der Lungenkrebsfälle handelt sich um NSCLC (6-8). Das NSCLC wird neben histologischen auch nach genetischen und immunhistochemischen Parametern weiter differenziert (2, 4). Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um eine Indikationserweiterung von KEYTRUDA® um folgendes Anwendungsgebiet: Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (9).

Ursachen/Ätiologie/Pathogenese

Krebs entsteht gewöhnlich über einen mehrstufigen Prozess, häufig über einen längeren Zeitraum hinweg. Dieser Prozess kann auf eine Anhäufung von Mutationen sowie auf epigenetische Anomalien bei der Expression diverser Gene zurückgeführt werden (10). Den Tumorzellen wird so ermöglicht zu wachsen und zu streuen, indem z. B. der programmierte Zelltod (Apoptose) verhindert wird, anhaltende Signale zur Proliferation gesendet werden, oder die Neubildung von Blutgefäßen (Neoangiogenese) angeregt wird (11). Aber auch das Immunsystem spielt eine Rolle innerhalb des Prozesses der Krebsentstehung. Tumorzellen entwickeln sich aus körpereigenem Gewebe und weisen daher auch viele Merkmale von gesunden Zellen auf. Der Prozess der Immunüberwachung (engl. Immunosurveillance) sorgt normalerweise dafür, dass sich neoplastisch verändernde Zellen aufgrund ihrer Expression sogenannter Tumorantigene vom Immunsystem dennoch wie körperfremde Organismen erkannt und eliminiert werden können (12). Zellen maligner Tumoren besitzen jedoch die Fähigkeit, dem Angriff des Immunsystems größtenteils zu entgehen. Es ist mittlerweile bekannt, dass dies in besonderem Maße auch für das NSCLC zutrifft (13). Hier spielt die Expression von PD-L1 auf der Tumoroberfläche eine besondere Rolle (13-15). Weitere Ausführungen dazu finden sich im Abschnitt „Tumor PD-L1-Expression als Biomarker beim NSCLC“.

Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung des Lungenkarzinoms ist seit Langem das Rauchen bekannt. Raucher:innen weisen in Abhängigkeit vom Geschlecht ein etwa neun- bis 24-mal höheres Risiko auf, an Lungenkrebs zu erkranken, als lebenslange Nichtraucher:innen (4). Besonders die Dauer des Rauchens und die Anzahl gerauchter Zigaretten erhöhen proportional das Risiko hinsichtlich aller histologischen Zelltypen des Lungenkarzinoms; dies gilt bei Frauen und Männern in gleichem Maße (2). Eine eher untergeordnete Rolle spielen weitere Risikofaktoren wie krebserregende Stoffe, ionisierende Strahlen sowie Luftschadstoffe (16). Des Weiteren gelten genetische Faktoren als Risikofaktoren (2, 16). Das Lungenkarzinom gehört zu den Krebserkrankungen mit der höchsten Zahl an genetischen Veränderungen (2).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf, Prognose des NSCLC

Weltweit ist Lungenkrebs die häufigste Krebserkrankung (4). Im Report „Krebs in Deutschland für 2017/2018“, den das Robert Koch-Institut (RKI) 2021 veröffentlichte, wird die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland für das Jahr 2022 auf 59.700 geschätzt, hiervon 25.000 Frauen und 34.700 Männer (17) (vgl. auch eigene Hochrechnungen für das Jahr 2024 auf Basis aktuellerer Registerdaten in Abschnitt 3.2.3). Hierbei ist zu beachten, dass Zahlen für das NSCLC und das SCLC im Report des RKI nicht getrennt berichtet werden; die RKI-Daten umfassen neben dem Lungenkarzinom (ICD-10 C34) auch maligne tracheale Neoplasien (ICD-10 C33). Laut aktuellstem RKI-Report betragen die stadienübergreifenden relativen 5-Jahres-Überlebensraten für das Lungenkarzinom in Deutschland 25 % bei Frauen bzw. 19 % bei Männern (16). Die individuelle Prognose hängt dabei sehr stark von dem Stadium ab, in dem die Erkrankung erstmalig diagnostiziert wird: Im metastasierten Stadium liegt die 5-Jahres-Überlebensrate in beiden Geschlechtern deutlich unter 10 % (4). Damit zählt das Lungenkarzinom zu den prognostisch ungünstigen Karzinomen (16). Das Erkrankungsalter lag im Jahr 2020 im Median zwischen 69 Jahren für Frauen und 70 Jahren für Männer (16).

Umfassendere Ausführungen zur Epidemiologie finden sich in Abschnitt 3.2.3 des vorliegenden Dossiers.

Der Verlauf der Erkrankung hängt maßgeblich vom Stadium bei Diagnosestellung ab. In Stadien mit lokal begrenzter Ausbreitung des Tumors ist das Therapieziel die Heilung. Bei fortschreitender Erkrankung kommt es zu einer Ausdehnung auf die Umgebung und die Lymphknoten und im weiteren Verlauf über das Lymph- und Blutssystem auch auf andere Körperregionen. Weit fortgeschrittene Tumorstadien sind lebensbedrohlich und für Patient:innen im Stadium IV ist in der Regel keine Heilung mehr möglich (2, 4). Da ein wachsendes NSCLC in der Regel über einen langen Zeitraum zunächst asymptomatisch ist (2, 18) bzw. mit unspezifischen Symptomen einhergeht, erfolgt die Erstdiagnose bei der Mehrheit der Patient:innen erst im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (18). Von den erstmaligen Diagnosen einer bösartigen Neubildung in der Lunge und Trachea (ICD-10 C33-C34) wurden in den Jahren 2017-2018 15-17 % in das Stadium I, 8-9 % in das Stadium II, 22-25 % in das Stadium III und 52 % in das Stadium IV eingestuft (nach UICC 8. Auflage TNM; siehe Abbildung 1) (17).

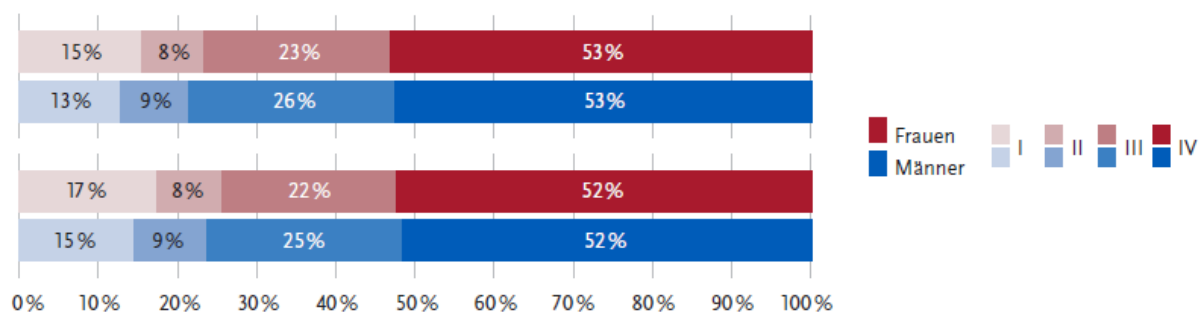


Abbildung 1: Verteilung der UICC-Stadien bei Lungenkrebs-Erstdiagnose (ICD-10 C33 und C34), 2017-2018, nach Geschlecht, oben: nach 7. Auflage TNM; unten: nach 8. Auflage TNM

ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle

Quelle: (17)

Klinische Symptome beim NSCLC

In frühen Tumorstadien des NSCLC sind oftmals noch keine typischen Symptome feststellbar (2, 18). Das häufigste initiale Symptom bei Patient:innen mit NSCLC ist Husten. Weitere häufig auftretende initiale Symptome sind Atemnot (Dyspnoe), Brustschmerzen (Thoraxschmerzen), blutiges Sputum beim Husten (Hämoptysen) sowie Knochenschmerzen (Ostealgie) (4, 18) (siehe Tabelle 3-1). Die meisten Patient:innen zeigen zudem allgemeine, unspezifische Symptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Erschöpfung (Fatigue), aber auch Fieber und Nachtschweiß.

Tabelle 3-1: Häufigkeit initialer Symptome des Lungenkarzinoms

Symptom	Häufigkeitspanne (%)
Husten	8-75
Gewichtsverlust	0-68
Atemnot (Dyspnoe)	3-60
Brustschmerzen (Thoraxschmerzen)	20-49
Blutiges tingiertes Sputum beim Husten (Hämoptysen)	6-35
Knochenschmerzen (Ostealgie)	6-25
Trommelschlegelfinger	0-20
Fieber	0-20
Schwächegefühl	0-10
Obere Einflusstauung (Vena-cava-superior-Syndrom)	0-4
Schluckstörung (Dysphagie)	0-2
Keuchen und Stridor	0-2
Quelle: Modifiziert nach (18)	

Im weiteren Verlauf der Erkrankung weisen die Patient:innen häufig Symptome auf, die bereits für Metastasen spezifisch sind (18). Beim NSCLC können Metastasen in fast allen Regionen des Körpers auftreten. Häufig zu finden sind sie in den Lymphknoten, der ipsi- oder kontralateralen Lunge, den Knochen, der Leber, der Nebenniere und dem zentralen Nervensystem (ZNS) (2, 18). Zu klassischen metastasenbedingten Symptomen im Spätstadium der Erkrankung zählen Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Knochenschmerzen, Gelbsucht oder Schwindel. Spätestens mit dem Auftreten solcher Metastasen sind die Betroffenen größtenteils nicht mehr kurativ behandelbar und fallen somit auch nicht mehr in das für das vorliegende Dossier relevante Anwendungsgebiet.

Diagnose des NSCLC

Zur Früherkennung des Lungenkarzinoms steht bisher vor allem die Niedrig-Dosis-Computertomografie zur Verfügung, die gemäß einiger retrospektiver Untersuchungen die Erkennungsrate steigern und zu einer Senkung der Gesamtsterblichkeit beitragen konnte (2). Allerdings geht die Früherkennung mit Risiken wie einer zu hohen Rate falsch positiver Befunde, Komplikationen invasiver Diagnostik und einer Überdiagnostik von Karzinomen mit geringer Progredienz einher. Die Empfehlung zur Früherkennung bei asymptomatischen Risikopersonen gilt abhängig von Alter und Risikofaktoren, wie z. B. der positiven Raucheranamnese (2, 4), wird aber in Deutschland nicht standardmäßig durchgeführt und trotz Anhaltspunkten für einen Nutzen gegenwärtig weder regelhaft empfohlen noch erstattet (19-21). Oft werden Tumoren in niedrigeren Stadien nur zufällig im Rahmen einer anderen Untersuchung entdeckt (2). Patient:innen, deren Erkrankung erst aufgrund des Auftretens von tumorbedingten Symptomen (siehe Tabelle 3-1) diagnostiziert wird, befinden sich dann oftmals bereits in einem nicht mehr kurativ behandelbaren Zustand – häufig mit multiplen

Fernmetastasen –, in dem nur noch eine palliative Behandlung in Betracht kommt. Besteht nach Evaluierung der klinischen Präsentation eines/einer Patient:in sowie nach Anamnese und gegebenenfalls weiteren klinischen Untersuchungen Verdacht auf ein Lungenkarzinom, wird dies zunächst mittels bildgebender Verfahren weiter untersucht. Erhärtet sich dadurch der Verdacht, erfolgt anschließend zunächst die Absicherung der Diagnose unter Zuhilfenahme der Bronchoskopie und gegebenenfalls weiterer invasiver Maßnahmen (perkutane Nadelaspiration, Thorakoskopie, Mediastinoskopie) zur Entnahme von Biopsien. Nach Abklärung der zugrundeliegenden Zytologie und Histologie kann die Diagnosestellung als gesichert gelten und es erfolgt die Evaluierung des Tumors hinsichtlich des Stadiums (Ausbreitungsdiagnostik). Dieser Schritt ist wichtig für die prognostische Abschätzung und die Therapieplanung. Nachfolgend kann auch eine Tumormarkeranalyse erfolgen, die, je nach Ergebnis, für die Therapiewahl wichtig sein kann (4).

Stadieneinteilung des NSCLC

Die Stadieneinteilung ist entscheidend für die Wahl der Therapie und erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach Tumorgöße, Lymphknoten- und Fernmetastasierung sowie der UICC-Kriterien (2, 4). Seit 2017 existiert eine neue Version der TNM-Klassifikation/UICC-Kriterien (8. Auflage). Diese wurde von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)/dem American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der UICC erarbeitet und ist im Januar 2017 in Kraft getreten. Bei vielen der noch laufenden klinischen Studien, fanden Planung und/oder Beginn allerdings bereits vor Einführung der 8. Auflage statt. Dies ist auch bei der für das vorliegende Dossier relevanten Zulassungsstudie KEYNOTE 091 der Fall, deren Einschlusskriterien (und damit auch die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko gemäß Fachinformation) sich auf die 7. Auflage der UICC-Klassifikation beziehen (9). Die Klassifikation 7 wird daher dem vorliegenden Dossier zugrunde gelegt. Unterschiede zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation in der heutigen Versorgungsrealität, die sich durch die Verwendung der unterschiedlichen UICC-Klassifikationen ergeben, werden an geeigneten Stellen im Dossier, wie durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs gefordert (22) (vgl. auch Abschnitt 3.1.2), dargelegt und erläutert.

In Tabelle 3-2 werden die TNM-Stadien der IASLC/AJCC/UICC-Klassifikationen 7 und 8 dargestellt und einander gegenübergestellt.

Tabelle 3-2: IASLC Beschreibung der TNM-Stadien nach UICC-Klassifikationen 7 und 8

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (UICC-Klassifikation 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (UICC-Klassifikation 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Primärtumor (T)			
Tx	<ul style="list-style-type: none"> Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar 	Tx	<ul style="list-style-type: none"> Primärtumor kann nicht beurteilt werden oder Nachweis von malignen Zellen im Sputum oder bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor weder radiologisch noch bronchoskopisch sichtbar
T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor	T0	Kein Anhaltspunkt für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ	Tis	Carcinoma in situ
T1	<p>Tumor ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)</p> <ul style="list-style-type: none"> T1a: Tumor ≤ 2 cm in größter Ausdehnung T1b: Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung 	T1	<p>Tumor < 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe oder viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei)</p> <ul style="list-style-type: none"> T1a(mi): minimal invasives Adenokarzinom T1a: Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung T1b: Tumor > 1 cm, aber ≤ 2 cm in größter Ausdehnung T1c: Tumor > 2 cm, aber ≤ 3 cm in größter Ausdehnung
T2	<p>Tumor > 3 cm, aber ≤ 7 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus, ≥ 2 cm distal der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, assoziierte Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge</p> <ul style="list-style-type: none"> T2a: Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung T2b: Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung 	T2	<p>Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm oder mit einem der folgenden Kennzeichen: Tumor mit Befall des Hauptbronchus unabhängig vom Abstand der Carina, aber ohne direkte Invasion der Carina, Tumor infiltriert viszerale Pleura, tumorbedingte partielle Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, Teile oder der ganzen Lunge umfassend</p> <ul style="list-style-type: none"> T2a: Tumor > 3 cm, aber ≤ 4 cm in größter Ausdehnung T2b: Tumor > 4 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (UICC-Klassifikation 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (UICC-Klassifikation 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 7 cm (T3 > 7) • oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Brustwand (einschließlich Tumoren des Sulcus superior), Zwerchfell, mediastinale Pleura, parietales Perikard oder Tumor im Hauptbronchus weniger als 2 cm distal der Carina, aber Carina selbst nicht befallen • oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Entzündung der ganzen Lunge (T3_{Centr}) • oder getrennter Tumorknoten im gleichen Lungenlappen (T3_{Satell}) 	T3	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung • oder mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Thoraxwand (inklusive parietale Pleura und Sulcus superior), Nervus phrenicus, parietales Perikard • zusätzlicher Tumorknoten im selben Lungenlappen wie der Primärtumor
T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor jeder Größe mit Infiltration einer der folgenden Strukturen: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörper oder Tumor mit malignem Pleuraerguss (T4_{Inv}) • oder getrennte Herde im anderen ipsilateralen Lungenlappen (T4_{Ipsi Nod}) 	T4	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor > 7 cm in größter Ausdehnung • zusätzlicher Tumorknoten in einem ipsilateralen Lungenlappen • oder mit direkter Infiltration von: Diaphragma, Mediastinum, Herz, großen Gefäßen, Trachea, Ösophagus, Nervus laryngeus recurrens, Wirbelkörpern, Carina
Regionärer Lymphknoten (N)			
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten (einschließlich einer direkten Ausbreitung des Primärtumors)	N1	Metastasen in ipsilateralen peri-bronchialen Lymphknoten und/oder in ipsilateralen Hilus-Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich einer direkten Invasion des Primärtumors)
N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten	N2	Metastasen in ipsilateralen, mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- oder kontralateralen Skalenus- oder supraclavikulären Lymphknoten	N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateral tief zervikalen, supraclavikulären Lymphknoten

TNM-Klassifikation bis Dezember 2016 (UICC-Klassifikation 7)		TNM-Klassifikation ab Januar 2017 (UICC-Klassifikation 8)	
Deskriptor	Definition	Deskriptor	Definition
Fernmetastasen (M)			
Mx	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden.	-	-
M0	Keine Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen (M1a_{Contr Nod}) ○ oder Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss (M1a_{Pl Dissem}) • M1b: Fernmetastasen 	M1	Fernmetastasen <ul style="list-style-type: none"> • M1a: <ul style="list-style-type: none"> ○ getrennte Tumorknoten in einem kontralateralen Lungenlappen ○ oder Pleura mit knotigem Befall ○ oder mit malignem Pleura- oder Perikarderguss • M1b: isolierte extrathorakale Metastase • M1c: multiple extrathorakale Metastasen in einem oder mehr Organen
Quellen: (2, 4, 23-27) IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer; M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle			

Basierend auf der Kombination der Krankheitsdeskriptoren T, N und M teilt die IASLC das NSCLC in unterschiedliche Krankheitsstadien ein. Diese Klassifizierung der Tumoren nach Ausbreitungsgrad (lokal/regional/fern) ist für die Abschätzung der Prognose und die Wahl der Therapie von zentraler Bedeutung (4). KEYTRUDA® ist in der vorliegenden Indikation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 (9) und umfassen daher ausschließlich Patient:innen in den Tumorstadien IB-III A (gemäß UICC-Klassifikation 7) nach vollständiger Resektion des Tumors. Es sei bereits an dieser Stelle angemerkt, dass sich die Stadien gemäß aktueller Version 8 der UICC-Klassifikation in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet nun im Stadium IB auf die Tumorgröße = 4 cm beschränken, andererseits aber auch auf Patient:innen bis Stadium III B (T2-N3) ausweiten. Die Details hierzu werden im Folgenden näher erläutert.

In Tabelle 3-3 werden die Stadieneinteilungen für NSCLC-Patient:innen nach UICC-Klassifikation 7 und 8 vergleichend dargestellt und die Auswirkungen auf die Zuordnung in das jeweilige Krankheitsstadium IB-III B beschrieben.

Tabelle 3-3: Einstufung der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten NSCLC-Krankheitsstadien gemäß UICC-Klassifikationen 7 und 8

Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor	Krankheitsstadium	T-Deskriptor	N-Deskriptor	M-Deskriptor
UICC-Klassifikation 7 (bis Dezember 2016)				UICC-Klassifikation 8 (ab Januar 2017)			
IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0	IIB	T2b	N0	M0
	T1a-b	N1			T1a-c	N1	
	T2a	N1			T2a	N1	
IIB	T2b	N1	M0		T2b	N1	
	T3	N0			T3	N0	
IIIA	T1a-b	N2	M0	IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2			T2a-b	N2	
	T3	N1			T3	N1	
	T3	N2			T4	N0	
	T4	N0			T4	N1	
	T4	N1					
IIIB	T4	N2	M0	IIIB	T1a-c	N3	M0
	jedes T	N3			T2a-b	N3	
					T3	N2	
					T4	N2	

Quellen: (2, 4, 26)
M: Metastase; N: Lymphknoten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; T: Tumor; UICC: Internationale Vereinigung zur Krebskontrolle

Ein Vergleich zeigt, dass es durch die Verwendung unterschiedlicher Versionen der TNM-Klassifikation zu einer geänderten Einstufung von NSCLC-Patient:innen kommen kann. So werden nach der UICC-Klassifikation 7 Tumoren mit einer Größe von > 3 bis ≤ 5 cm der Kategorie T2a zugeordnet, was im Falle einer N0-Situation dem Tumorstadium IB entspricht (Tabelle 3-2). Diese Einordnung in das Stadium IB bleibt für die Patient:innen mit einer Tumorgöße > 3 - ≤ 4 cm in den UICC-Klassifikationen 7 und 8 gleich. Abweichend werden Tumoren > 4 - 5 cm in der aktuellen UICC-Klassifikation 8 der Kategorie T2b zugeordnet und damit als Tumorstadium IIA klassifiziert. Somit werden von den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Patient:innen mit Stadium IB nur noch diejenigen mit T = 4 cm sowohl nach UICC-Klassifikation 7 als auch nach UICC-Klassifikation 8 in Stadium IB klassifiziert. Außerdem werden Patient:innen mit Tumorklassifikation T3 und Lymphknotenklassifikation N2, die nach UICC-Klassifikation 7 dem Stadium IIIA zugeordnet wurden, nach UICC-Klassifikation 8 nun neu in Stadium IIIB klassifiziert. Zu all diesen

Patient:innen lässt sich feststellen, dass ihr Anteil an der durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierten Zielpopulation mit großer Wahrscheinlichkeit sehr gering sein dürfte (vgl. auch die Ausführungen hierzu in Abschnitt 3.2.4). Außerdem sollen diese Patient:innen unabhängig von der geänderten Klassifizierung sowohl gemäß den Empfehlungen in den relevanten Leitlinien als auch in der Versorgungsrealität primär operiert und danach mit adjuvanter Chemotherapie, gefolgt von einer Fortsetzung mittels immunonkologischen oder zielgerichteten Therapeutika behandelt werden, sodass sich für sie durch die neue Einstufung therapeutisch nichts ändert (2, 4, 28).

Aufgrund der hohen Heterogenität von Tumoren im Stadium IIIA erfolgt für diese eine weitere Subklassifizierung nach Robinson et al. (Tabelle 3-4) (29). Diese Subklassifizierung ist für eine adäquate Therapieentscheidung relevant (2).

Tabelle 3-4: Subklassifikation des Stadiums IIIA (N2) nach Robinson

Stadium	Beschreibung
IIIA ₁	Inzidentelle Lymphknotenmetastasen nach postoperativer Aufarbeitung im Präparat
IIIA ₂	Intraoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer Lymphknotenstation
IIIA ₃ ^a	Präoperativer Nachweis von Lymphknotenmetastasen in einer oder mehreren Lymphknotenstationen (PET, Mediastinoskopie, Biopsie)
IIIA ₄	Ausgedehnte („bulky“) oder fixierte N2-Metastasen oder Metastasen in mehreren Lymphknotenstationen (mediastinale Lymphknoten > 2-3 cm) mit extrakapsulärer Infiltration; Befall mehrerer N2-Lymphknotenpositionen; Gruppen multipler befallener kleinerer (1-2 cm) Lymphknoten
a: Eine weitere Unterteilung in unilevel (U) und multilevel (M) ist in diesem Stadium klinisch sinnvoll Quellen: (2, 29) cm: Zentimeter; N: Lymphknoten; PET: Positronen-Emissions-Tomografie	

Einen Sonderfall innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien stellen sogenannte Pancoast-Tumoren dar; das sind Lungenkarzinome (T3 bzw. T4) mit typischerweise nahezu ausschließlich nicht-kleinzelliger Histologie und Pancoast-Syndrom (z. B. Infiltration von Plexus brachialis, Ganglion stellatum, Rippen oder Wirbelkörpern), die im Lungenapex entstehen und per continuitatem in die oben genannten Strukturen wachsen (4, 30). Pancoast-Tumoren stellen prognostisch eigenständige klinische Entitäten dar, die gemäß evidenzbasierter Empfehlungen in den Leitlinien selbst bei vorliegendem potenziell resektablem Stadium (T3-4 N0-1 M0) regelhaft mit einer neoadjuvanten Induktionstherapie, basierend auf einer simultanen Strahlenchemotherapie, vor der Resektion behandelt werden sollen (4). Die überwiegende Mehrheit der Patient:innen mit Pancoast-Tumoren ist bei Erstvorstellung u. a. aufgrund von ausgedehnten Wirbelkörperbeteiligungen oder perinodalen mediastinalen Ausdehnungen nicht resezierbar (31-33). Als weitere Kontraindikationen für

eine Resektion werden beispielsweise ausgedehnte Invasionen des Halses oder des Plexus brachialis, periphere Metastasen (extrathorakale Metastasierung und positive mediastinale Knoten) sowie die Beteiligung des Kortex, Rückenmarks und der Aorta berichtet (33, 34). Auch die Leitlinie der DGHO bestätigt, dass bei vielen Patient:innen mit Pancoast-Tumoren ein lokales, operatives Vorgehen nicht möglich ist (2). Die S3-Leitlinie führt Patient:innen mit Pancoast Tumoren ebenfalls als eigenständige Gruppe auf (4). Da neoadjuvant vorbehandelte Patient:innen gemäß Einschlusskriterien der für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblichen Zulassungsstudie KEYNOTE 091 generell nicht eingeschlossen werden durften und für den Beginn einer adjuvanten Behandlung eine bereits abgeschlossene Resektion vorliegen muss, bedeutet dies, dass Patient:innen mit Pancoast-Tumoren unabhängig von der reinen Stadieneinteilung der Erkrankung nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst werden.

Histologische und molekulare Klassifikation des NSCLC

In Deutschland macht das NSCLC mit ca. 73,6-83,6 % der Fälle den größten Anteil der Lungenkrebsereignisse aus (siehe Abschnitt 3.2.3) (6-8). Entsprechend der histologischen Klassifikation des NSCLC weisen hiervon etwa 28 % der Patient:innen ein Plattenepithelkarzinom und entsprechend ca. 72 % ein Nicht-Plattenepithelkarzinom auf (2).

Zusätzlich zur histologischen Klassifikation hat sich beim NSCLC die molekularpathologische Testung etabliert (2, 4), die eine Unterteilung in molekulare Subtypen ermöglicht. Molekulare Biomarker helfen, Patient:innen zu identifizieren, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von einer zielgerichteten Therapie profitieren. Sie können dazu beitragen, den Patient:innen weniger wirksame oder potenziell unwirksame Therapien zu ersparen und die Gefahr von Nebenwirkungen zu verringern (14, 35). Die von den aktuellen deutschen Leitlinien vorgegebenen molekularen bzw. immunhistochemischen Bestimmungen umfassen Testungen auf:

- Mutationen (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor [Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR] Exon 18 21, c-Mesenchymal-epithelial Transition Factor [MET] Exon 14 Skipping, V-raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 [BRAF]-V600E, Kirsten Rat Sarkoma [KRAS]-G12C, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2 [HER2] Exon 20)
- Translokationen (anaplastische Lymphom-Kinase [ALK], neurotrophe Tyrosin-Rezeptor Kinase [Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK] 1-3, Rearranged during Transfection [RET], Protoonkogene Tyrosinkinase ROS [ROS1], Human Neuregulin [NRG]-1)
- Amplifikationen (MET, HER2)
- PD-L1-Expression

und entsprechen damit dem derzeitigen Standard als Grundlage für die Therapieentscheidung (2, 4).

Die EGFR- und ALK-Gene gehören zu den sogenannten Protoonkogenen, welche im mutierten Zustand das Wachstum des Tumors fördern (36). Die einzelnen NSCLC-Subtypen sind genetisch sehr heterogen (37) und bestimmte Onkogene sind charakteristisch für den jeweiligen Subtyp. Ein kleiner Prozentsatz der NSCLC-Patient:innen (Histologie-übergreifend) weist Mutationen in der BRAF-Kinase auf (2, 4, 38); bei einem kleinen Anteil finden sich zudem ROS1-Fusionsgene (2, 39). In der kurativen Situation ist die Datenlage bislang noch limitiert, wobei mit Osimertinib für die adjuvante Behandlung von Patient:innen mit einer bestimmten aktivierenden EGFR-Mutation mittlerweile eine zugelassene Therapie zur Verfügung steht. Therapiefortschritte für breitere Patientenkollektive bei der Behandlung des NSCLC werden aktuell jedoch insbesondere durch Fortschritte im Gebiet der Immunonkologie durch Immun-Checkpoint-Inhibitoren erreicht.

Tumor PD-L1-Expression als Biomarker beim NSCLC

Bei Anwendung dieser Immun-Checkpoint-Inhibitoren, wie auch bei zielgerichteten Therapien des NSCLC, spielen Biomarker eine zentrale Rolle für die Wahl der Behandlung. Wie dargestellt, ist PD-L1 ein obligater Teil des molekularen Biomarker-Panels beim NSCLC und soll im Rahmen der Diagnosestellung bestimmt werden (Up-Front-Testung) (4).

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie, die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene nutzt. Im Fall von Pembrolizumab wird beim NSCLC der Anteil (Proportion) von immunhistochemisch positiv PD-L1-gefärbten Tumorzellen an der Gesamtmenge der Tumorzellen in Prozent (Tumor Proportion Score, TPS) angegeben.

Basierend auf den Ergebnissen der Cut-Off-Ermittlung aus der initialen Studie KEYNOTE 001 wurde die Unterteilung in drei PD-L1-Subgruppen identifiziert, die sich als praktikabel erwiesen haben und mittlerweile als Standardeinteilung bezeichnet werden können (40). Diese lauten wie folgt:

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

Für das der vorliegenden Fragestellung zugrunde liegende Anwendungsgebiet hat sich im Rahmen der Zulassung keine Einschränkung der Zielpopulation basierend auf der PD-L1-Expression ergeben.

Zielpopulation

Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab sind erwachsene Patient:innen mit NSCLC und hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie. Die Selektionskriterien für Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko orientieren sich gemäß Abschnitt 5.1 der Fachinformation an den Einschlusskriterien der zulassungsbegründenden Studie KEYNOTE 091 (9). Sofern nicht explizit abweichend ausgewiesen, beziehen sich die Angaben der Tumorstadien für die Ziel- und Studienpopulation

daher im Folgenden auf die für den Einschluss von Patient:innen in der Studie herangezogene UICC-Klassifikation 7. Die Patient:innen befinden sich in einem Stadium des NSCLC, in dem ein kurativer Therapieansatz besteht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieempfehlungen für die adjuvante Behandlung des NSCLC innerhalb der Zielpopulation

In den Stadien IB-III A (nach UICC-Klassifikation 7), die die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers bilden, besteht ein kurativer Therapieansatz; d. h., es wird eine Heilung der Patient:innen angestrebt. Der bisherige Therapiestandard im Sinne eines kurativen Ansatzes für die Behandlung des resezierbaren NSCLC ist die vollständige chirurgische Tumorsektion, gegebenenfalls gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie (2). Grundsätzlich entscheiden Lage und Größe sowie eine eventuelle Infiltration des Primärtumors in Nachbarstrukturen/-organe und für das Stadium III auch Zahl und Lage eventueller Lymphknotenmetastasen darüber, ob eine aus onkologischer Sicht erfolgversprechende Resektion, die zu einer potenziellen Heilung führen kann, möglich ist, oder ob alternative Therapieansätze verfolgt werden sollten. Die Beratung in einem interdisziplinären Tumorboard, auch zur klinischen Einordnung der bildgebenden Befunde, wird hierfür als unerlässlich angesehen (2). Bedingung für die Operabilität eines Tumors ist regelhaft ein präoperativer Lymphknotenstatus von N0 oder N1. Grundsätzlich sollte die Resektion des Tumors immer vollständig (R0-Resektion) erfolgen, um das Risiko eines Lokalrezidivs und einer möglichen Metastasierung möglichst gering zu halten (2, 4). Je nach Stadium kann nach einer Resektion eine adjuvante Chemotherapie zum Einsatz kommen, deren hauptsächliches Ziel ist, das Risiko für ein Rezidiv oder ein Metastasieren der Erkrankung zu reduzieren und so das Überleben der Patient:innen zu verlängern. Innerhalb der durch das vorliegende Anwendungsgebiet definierten Zielpopulation besteht hierfür eine klare Empfehlung in den aktuellen deutschen Leitlinien (2, 4). Dabei wird vorausgesetzt, dass sich die Patient:innen in gutem Allgemeinzustand befinden, keine neoadjuvante Therapie erhalten haben und für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommen (4). Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird eine Fortsetzung dieser adjuvanten Therapie mittels Immuntherapie empfohlen. Hierbei werden die Wirkstoffe Pembrolizumab (unabhängig vom PD-L1-Status) und Atezolizumab (PD-L1-Expression $\geq 50\%$) genannt (4). Des Weiteren steht mit Osimertinib für Patient:innen im Stadium II oder III A mit einer aktivierenden EGFR-Mutation (nur Exon-19-Deletion, Exon 21 L858R) eine zielgerichtete Leitlinien-empfohlene Therapieoption zur Verfügung (2, 4).

Ein Wiederauftreten der Erkrankung nach der Resektion ist als Scheitern des Heilungsversuchs zu verstehen und bedingt in der Regel palliative Folgetherapien (2, 4, 18). Im Stadium IIIA kann im Anschluss an eine adjuvante Chemotherapie zudem eine Strahlentherapie des Mediastinums zum Einsatz kommen (2, 4, 41). Diese ist jedoch nur in Einzelfällen in bestimmten Substadien des Stadiums IIIA bei Patient:innen unter 65 Jahren mit gutem Allgemeinzustand angezeigt; vor allem dann, wenn sich intra- oder postoperativ ein Befall einer Lymphknotenstation vom Typ N2 herausstellt (2, 29). Außerdem gilt es in diesem Zusammenhang zu beachten, dass derzeit nur eine sehr limitierte Evidenz bezüglich der Wirksamkeit dieser Behandlungsmethode zur Verfügung steht. Ein signifikanter Einfluss auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit konnte bezüglich einer postoperativen Bestrahlung des Mediastinums bisher nicht nachgewiesen werden (2, 42). Entsprechend empfehlen die Leitlinien, die Indikation zur postoperativen Mediastinalbestrahlung individuell zu prüfen, aber nicht routinemäßig zu stellen (4).

Neben der adjuvanten Therapie besteht für die Patient:innen die Option, bereits vor einer geplanten Operation (neoadjuvant) chemotherapeutisch behandelt zu werden. Hierbei erfolgt die Therapieentscheidung, welche:r Patient:in neoadjuvant/perioperativ oder rein adjuvant behandelt wird, im interdisziplinären Tumorboard. Erfolgt eine Festlegung für die sofortige chirurgische Resektion, kommen für die Patient:innen die oben genannten Therapieoptionen der Adjuvanz infrage.

Das Therapiefeld des NSCLC in den kurativ behandelbaren Stadien befindet sich derzeit, auch aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit vieler verschiedener Therapieoptionen für Patient:innen und Behandler:innen, im Wandel. Als Teil dieses Wandels ist die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab für erwachsene Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium als Therapieansatz – unabhängig vom PD-L1-Status – zu verstehen, die einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten (43). Langfristig gesehen kann neben der rein adjuvanten Therapie auch ein gesamtheitliches (perioperatives) Therapiekonzept aus neoadjuvanter Therapie, gefolgt von einer Resektion und einer anschließenden adjuvanten Therapie, in der Zukunft eine wichtige Rolle dabei spielen, einer wachsenden Zahl an Betroffenen den Progress ihrer Erkrankung und in dessen Folge den Wechsel in einen unheilbaren, nur noch palliativ behandelbaren Zustand, zu ersparen (vgl. auch Abschnitt 3.3.6).

Therapeutischer Bedarf in der adjuvanten Behandlung des NSCLC

Die vollständige operative Entfernung des Tumors (R0-Resektion) hat bei Patient:innen innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets einen kurativen Anspruch mit dem Ziel einer dauerhaften Tumorfreiheit und einer daraus resultierenden Verlängerung der Überlebenszeit (2). Die individuelle Prognose ist dabei primär vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig. Aus diesen Gründen ist das oberste Ziel sowohl der adjuvanten, als auch der perioperativen und neoadjuvanten Behandlung der genannten NSCLC-Stadien, das Auftreten von Rezidiven zu vermeiden und, möglichst unter Erhalt einer hohen Lebensqualität, die Überlebensprognose zu verbessern. Stadienabhängig kann der Tumor

durch eine Operation in ca. 91,8 % (Stadien IIIA/B) bis 98,3 % (Stadien IA/B und IIA/B) der Fälle vollständig reseziert werden (44). Die Angst vor einem Wiederauftreten der Erkrankung bzw. das Wissen um das Scheitern des Heilungsversuchs stellt in der Folgezeit eine der größten Belastungen für die Krebspatient:innen dar (45). Die psychischen und physischen Folgen eines Rezidivs führen oftmals zu einer deutlichen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (46). Ein Rezidiv mit gleichzeitiger Ausbildung von Fernmetastasen (Stadium IV) geht in der Regel mit einer Vielzahl von Symptomen (je nach Lokalisation der Fernmetastasen; z. B. Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen, Schwindel/Kopfschmerzen bei Hirnmetastasen; Ikterus/weitere Ausfallerscheinungen durch Beeinträchtigung des Leberstoffwechsels bei Lebermetastasen) sowie einer notwendigen Palliativversorgung (der Krebs gilt dann als nicht mehr heilbar) und den damit verbundenen Nebenwirkungen einher (2, 18, 46). Trotz der kurativen Absicht bleibt gerade in den durch das vorliegende Anwendungsgebiet umfassten Stadien des NSCLC der Anteil an Patient:innen hoch, die im Laufe ihres Lebens ein Rezidiv erleiden (2, 46, 47). Die 5-Jahres-Überlebensraten zeigen zudem deutlich, dass das Hauptziel der kurativen Therapie, die Heilung, durch die bisherigen Therapieoptionen nur unzureichend erreicht wird und der therapeutische Bedarf an wirksamen, zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten für ein breites Patientenfeld weiterhin nicht gedeckt ist.

In der Gesamtschau der Therapieziele und des therapeutischen Bedarfs beim resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko wird deutlich, dass in der adjuvanten Behandlung nach vollständiger Tumorresektion dringend wirksame und zielgerichtete Therapieoptionen benötigt werden, die

- durch Vermeidung eines Rezidivs der Erkrankung zu einer Verlängerung der Überlebenszeit beitragen,
- die durch die radikale Operation ohnehin beeinträchtigte gesundheitsbezogene Lebensqualität während der Therapie so weit wie möglich aufrechterhalten und
- eine vertretbare Kurz- und Langzeittoxizität aufweisen.

Die zunehmende Einsicht in die grundlegende Rolle des Immunsystems bei der Entstehung und Ausbreitung von Krebs hat mittlerweile eine Vielzahl an Mechanismen offengelegt, durch welche Tumoren der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen. Insbesondere negativ regulierende Stoffwechselwege, die in der T Zell-vermittelten Immunantwort involviert sind, inklusive die Interaktion von Programmed Cell Death 1 (PD-1) und PD-L1, spielen bei der Progression von Tumoren offenbar eine große Rolle. Eine auf dieser Erkenntnis beruhende Schlussfolgerung ist, dass ein immuntherapeutischer Ansatz auch in der adjuvanten Therapie eine wichtige unterstützende Rolle spielen könnte, um die Effektivität der Resektion zu erhöhen.

Checkpoint-Inhibitoren haben bei der Behandlung von Lungenkrebs in der palliativen Therapiesituation bereits gute Wirksamkeit in Verbindung mit einem akzeptablen bis guten Sicherheitsprofil demonstriert. Die Rationale für einen Einsatz dieser Wirkstoffklasse bei der

Behandlung von Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie ist, dass die adjuvante Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren im Anschluss helfen kann, Mikrometastasen zu eliminieren und Rezidive zu vermeiden.

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium nun erstmals ein Therapieansatz sowohl in der perioperativen als auch in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten (43).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Lungenkarzinom stellt in Deutschland bei Frauen die Krebserkrankung mit der dritthöchsten und bei Männern diejenige mit der zweithöchsten Anzahl an Neuerkrankungen dar. Im Jahr 2020 erkrankten ca. 22.590 Frauen (ca. 9,8 % aller Krebsneuerkrankungen) und 34.100 Männer (ca. 13,0 % aller Krebsneuerkrankungen) an einem Lungenkarzinom. In Tabelle 3-5 sind die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für das Lungenkarzinom in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C33 und C34

	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
Inzidenz	2019				2020			
Neuerkrankungen	23.720		35.890		22.590		34.100	
Rohe Erkrankungsrate	56,3		87,5		53,6		83,1	
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	33,4		55,0		31,4		51,8	
Mittleres Erkrankungsalter ^c	69		70		69		70	
Mortalität	2019		2020		2021			
Sterbefälle	16.999	27.882	17.066	27.751	17.413	27.225		
Rohe Sterberate	40,4	68,0	40,5	67,6	41,3	66,3		
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,2	41,1	21,9	40,5	22,1	39,3		
Mittleres Sterbealter ^c	72	72	72	72	71	72		
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre				10 Jahre			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer	
Prävalenz	41.300		55.500		57.500		77.300	
Absolute Überlebensrate (2019/2020) ^d	23 (20-27)		17 (15-20)		15 (13-18)		10 (8-13)	
Relative Überlebensrate (2019/2020) ^d	25 (22-30)		19 (17-23)		19 (17-25)		14 (12-18)	
a: Je 100.000 Personen								
b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung								
c: Median								
d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)								
ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision								
Quelle: Modifiziert nach (16)								

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die RKI-Daten neben dem Lungenkarzinom (C34) auch maligne tracheale Neoplasien (C33) umfassen. Allerdings können nur ca. 0,1 % der Lungenkarzinom-Patient:innen der ICD-10-Kodierung C33 zugeteilt werden. Weiterhin sind auch sämtliche weiteren Formen des Lungenkarzinoms, also auch kleinzellige Formen (SCLC), enthalten. Auf Letzteres entfallen nach Angaben des RKI ca. 15 % aller Patient:innen mit Lungenkarzinom (16). Wenn nicht anders angegeben, werden im Folgenden, soweit verfügbar, epidemiologische Zahlen zu C34 berichtet. Daten hierzu wurden einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI entnommen, welches eine spezifischere Auswertung der epidemiologischen Daten ermöglicht (<https://www.krebsdaten.de>; Stand der Daten zum Zeitpunkt der Abfrage: 22.09.2022). Nach Tumorstadien aufgeschlüsselte epidemiologische Daten zum NSCLC liegen übergreifend für Deutschland nicht vor.

Inzidenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis ZfKD

Der Datenbankabfrage beim ZfKD ist zu entnehmen, dass die Zahl der Neuerkrankungen an Lungenkarzinom (C34) für beide Geschlechter zusammen im Jahr 2019 bei 59.151 lag (davon

23.519 Frauen und 35.632 Männer) (48). Dies entspricht einer jährlichen rohen Erkrankungsrate von 55,9 Fällen pro 100.000 Personen bei den Frauen und 86,9 Fällen pro 100.000 Personen bei den Männern (49).

Neben geschlechtsspezifischen Unterschieden bei den Neuerkrankungsraten gibt es auch altersspezifische Unterschiede. Mit zunehmendem Alter steigt die Rate der Neuerkrankungen an (siehe Abbildung 2). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate lag im Jahr 2019 bei 33,0 Fällen pro 100.000 Personen bei Frauen und bei 54,6 Fällen pro 100.000 Personen bei Männern (50). Da minderjährige Patient:innen (0-19 Jahre) nur einen Anteil von 0,01 % innerhalb der Erkrankung ausmachen, wird bei der weiteren Ableitung der Zielpopulation nicht weiter auf die Beschränkung des Anwendungsgebiets ausschließlich auf erwachsene Patient:innen eingegangen.

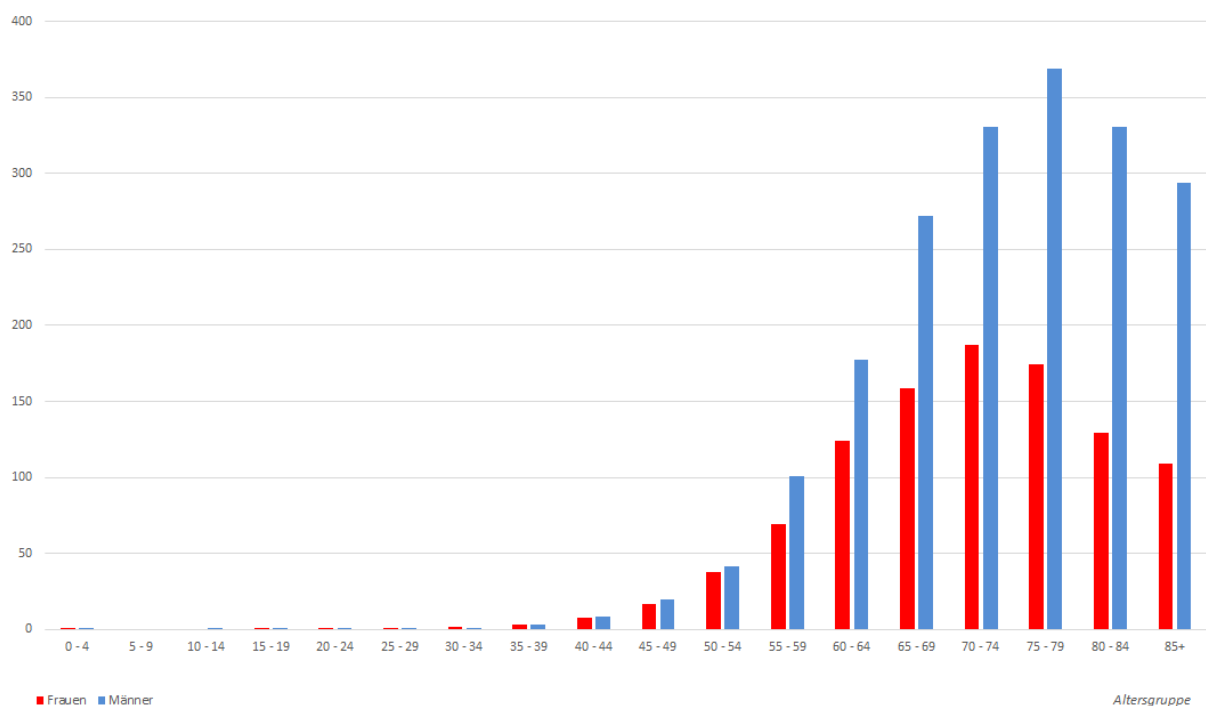


Abbildung 2: Altersspezifische Erkrankungsraten (pro 100.000 Personen; rohe Rate) nach Geschlecht für Lungenkarzinom (ICD-10 C34) in Deutschland, 2019

ICD-10: Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision

Quelle: (51); eigene grafische Aufarbeitung

Lungenkrebs ist eine Erkrankung mit schlechter Prognose. Für die Jahre 2017/2018 lagen die relativen altersstandardisierten 5-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen mit Lungenkarzinom (ICD-10 C33 und C34) bei 23 % und für Männer bei 19 % (52). Die rohe Sterberate lag im Jahr 2020 bei den Frauen bei 42,3 Fällen pro 100.000 Personen sowie bei 67,6 Fällen pro 100.000 Personen bei den Männern (53).

Anzahl der Patient:innen mit NSCLC

Das NSCLC ist die zahlenmäßig dominante Unterform des Lungenkarzinoms. Der G-BA hat in zwei aktuellen Nutzenbewertungsverfahren den Anteil an Patient:innen mit einem NSCLC an der Gesamtzahl der Patient:innen mit Lungenkrebs auf eine Spanne zwischen 73,6 % und 83,6 % festgelegt (6, 7). Diese Zahlen basieren auf einem Arbeitspapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der Zielpopulation innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus dem Jahr 2019 (8). Da die mittels anderer aktueller Quellen (Registeranalyse der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. [ADT] und des Kooperationsverbundes Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister e. V. [KoQK] und Daten des Tumorregisters München [TRM] (54, 55)) ermittelbaren Schätzwerte für den Anteil sämtlich innerhalb der genannten Spanne liegen, wird diese auch im vorliegenden Dossier herangezogen.

Prävalenz des Lungenkarzinoms in Deutschland – Datenbasis RKI

Die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33 und C34) im Jahr 2020 betrug für Frauen 41.300 und für Männer 55.500 (siehe Tabelle 3-5). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 96.800. Unter der 5-Jahres-Prävalenz versteht man die Anzahl der zu einem gegebenen Zeitpunkt (hier 31. Dezember 2020) lebenden Personen, die innerhalb der vorangegangenen fünf Jahre neu an einem Tumor erkrankt sind.

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

Für die Schätzung des Verlaufs von Inzidenz und Prävalenz für das Lungenkarzinom im Allgemeinen im aktuellen und in den kommenden Jahren (2024-2029) werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenz (ICD-10 C33 und C34) für die Jahre 2024-2029 auf Basis der vom ZfKD ermittelten Daten für die Jahre 2015-2019 (Tabelle 3-6) mittels Regression geschätzt. Anschließend wird anhand dieser Annahmen die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2024-2029 berechnet (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Lungenkarzinom

	2015	2016	2017	2018	2019
Rohe Inzidenzrate Frauen (C34)	50,7	51,8	52,2	53,0	55,9
Rohe Inzidenzrate Männer (C34)	91,2	88,4	88,5	87,2	86,9
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Frauen (C33 und C34)	82,0	86,2	90,1	92,0	93,6
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Männer (C33 und C34)	130,5	130,7	133,7	132,9	131,7
Zahlen jeweils bezogen auf 100.000 Personen Quelle: (49, 52)					

Schätzung der rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz 2024-2029

Frauen

Bei den Frauen kann in den Jahren 2015-2019 ein Anstieg sowohl der rohen Inzidenzrate als auch der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet werden (siehe Tabelle 3-6, (49, 52)). Es wird davon ausgegangen, dass sich diese Steigerung der Raten auch in den nächsten Jahren in vergleichbarem Ausmaß fortsetzen wird. Daher werden rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz nachfolgend anhand der verfügbaren Daten der Jahre 2015-2019 mittels linearer Regression auf die Jahre 2024-2029 extrapoliert.

Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt (56):

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = 1,16x - 2,287$; ($R^2 = 0,8744$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = 2,9x - 5.760,5$; ($R^2 = 0,956$)

Hierbei steht y für die rohe Inzidenzrate bzw. rohe 5-Jahres-Prävalenz und x für das Jahr. Beide Regressionsgleichungen weisen ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß (R^2) auf.

Männer

Bei den Männern zeigt sich ein etwas anderes Bild als bei den Frauen: während die 5-Jahres-Prävalenz im ausgewählten Zeitraum ebenfalls zumindest tendenziell weiter ansteigt, zeigt die rohe Inzidenzrate eine sinkende Tendenz (49, 52). Es ist anzunehmen, dass sich diese Tendenzen in den Jahren bis zum Jahr 2029 nicht signifikant ändern. Daher werden diese Werte, analog zur Vorgehensweise bei den Frauen, ebenfalls herangezogen, um die rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz anhand der verfügbaren Daten der Jahre 2015-2019 mittels linearer Regression auf die Jahre 2024-2029 zu extrapolieren.

Es wurden die folgenden Regressionsgleichungen ermittelt (56):

Rohe Inzidenzrate für Männer: $y = -0,98x + 2.065,1$; ($R^2 = 0,8328$)

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Männer: $y = 0,46x - 795,92$; ($R^2 = 0,2755$)

Die Bestimmtheitsmaße (R^2) der für Männer ermittelten Regressionsgleichungen sind, insbesondere im Fall der 5-Jahres-Prävalenz, schlechter als bei den Frauen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dadurch keine inakzeptabel hohe Unsicherheit bezüglich der daraus abgeleiteten Schätzungen entsteht.

Mittels dieser Gleichungen wurden die Angaben zur rohen Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz der Frauen und Männer nachfolgend für die Jahre 2024-2029 hochgerechnet. Es handelt sich hierbei um eine vereinfachte extrapolierende Schätzung und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die angenommene Änderung der Inzidenzrate und 5-Jahres-Prävalenz zu hoch oder zu niedrig ist.

Berechnung der Inzidenz und Prävalenz (Fallzahlen) 2024-2029 für Patient:innen mit NSCLC

Für die Berechnung der Inzidenz und der Prävalenz für die kommenden fünf Jahre werden für das jeweilige Jahr die zuvor ermittelten geschlechtsspezifischen rohen Raten der Inzidenz sowie die 5-Jahres-Prävalenzen mit der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Anzahl von Männern und Frauen multipliziert. Dabei wird mit der Variante 6 (G1-L2-W2) gerechnet (57). Für den Anteil an Patient:innen mit NSCLC an der Gesamtheit aller Patient:innen mit Lungenkarzinom wird eine Spanne von 73,6 % (Untergrenze) bis 83,6 % (Obergrenze) angesetzt (siehe oben) (6-8).

Die geschätzte Entwicklung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2024-2029 kann Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 entnommen werden.

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz des NSCLC

Jahr	Frauen		Männer ^a		Gesamt	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2024	19.233	21.846	24.983	28.377	44.216	50.223
2025	19.641	22.309	24.705	28.062	44.346	50.371
2026	20.045	22.768	24.420	27.738	44.465	50.506
2027	20.411	23.185	24.128	27.407	44.539	50.592
2028	20.803	23.630	23.860	27.101	44.663	50.731
2029	21.158	24.032	23.554	26.755	44.712	50.787

a: Die vorausgerechnete Inzidenz der Männer nimmt in den nächsten Jahren ab, da einerseits von einer leicht sinkenden Inzidenzrate ausgegangen wird und andererseits auch die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes unter der Modellannahme G1-L2-W2 eine Abnahme der deutschen Bevölkerung prognostiziert

G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den in (56) genannten Quellen

Tabelle 3-8: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des NSCLC

Jahr	Frauen		Männer		Gesamt	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
2024	34.512	39.201	41.362	46.982	75.874	86.183
2025	35.481	40.302	41.563	47.211	77.044	87.513
2026	36.442	41.394	41.724	47.393	78.166	88.787
2027	37.394	42.475	41.903	47.596	79.297	90.071
2028	38.335	43.544	42.070	47.786	80.405	91.330
2029	39.266	44.601	42.194	47.927	81.460	92.528

NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Berechnungen erfolgten durch MSD, basierend auf den in (56) genannten Quellen

Die Tendenzen einer kontinuierlich ansteigenden Neuerkrankungsrate bei Frauen und einer zurückgehenden und sich damit der Inzidenz bei Frauen immer weiter annähernden Rate bei Männern thematisiert auch das RKI in seinem aktuellen Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Dem Bericht zufolge kann diese unterschiedliche Entwicklung auf die bereits länger zurückliegende Veränderung der Rauchgewohnheiten zurückgeführt werden und wird sich vermutlich noch weiter fortsetzen (16). Die auf Basis der ZfKD-Daten und der geschätzten Bevölkerungsentwicklung abgeleiteten Prognose für die Entwicklung der Inzidenz des NSCLC in den nächsten fünf Jahren (Tabelle 3-7) steht im Einklang mit den Ausführungen des RKI. Die Ergebnisse der entsprechenden Berechnungen zur Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz ergeben allerdings, dass diese in den nächsten fünf Jahren, anders als die reinen Inzidenzen, bei beiden Geschlechtern weiter ansteigen werden – die der Frauen deutlich und die der Männer moderat (Tabelle 3-8).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: 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 als Monotherapie für die adjuvante Behandlung	1.292-1.704	1.134-1.495
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 Deutschland liegen zur Anzahl erwachsener Patient:innen mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion keine nach Tumorstadien aufgeschlüsselten veröffentlichten Daten vor. Daher wird die Zielpopulation im Folgenden, ausgehend von der für 2024 prognostizierten Zahl der Neuerkrankungen (Inzidenz), schrittweise hergeleitet (Abbildung 3).

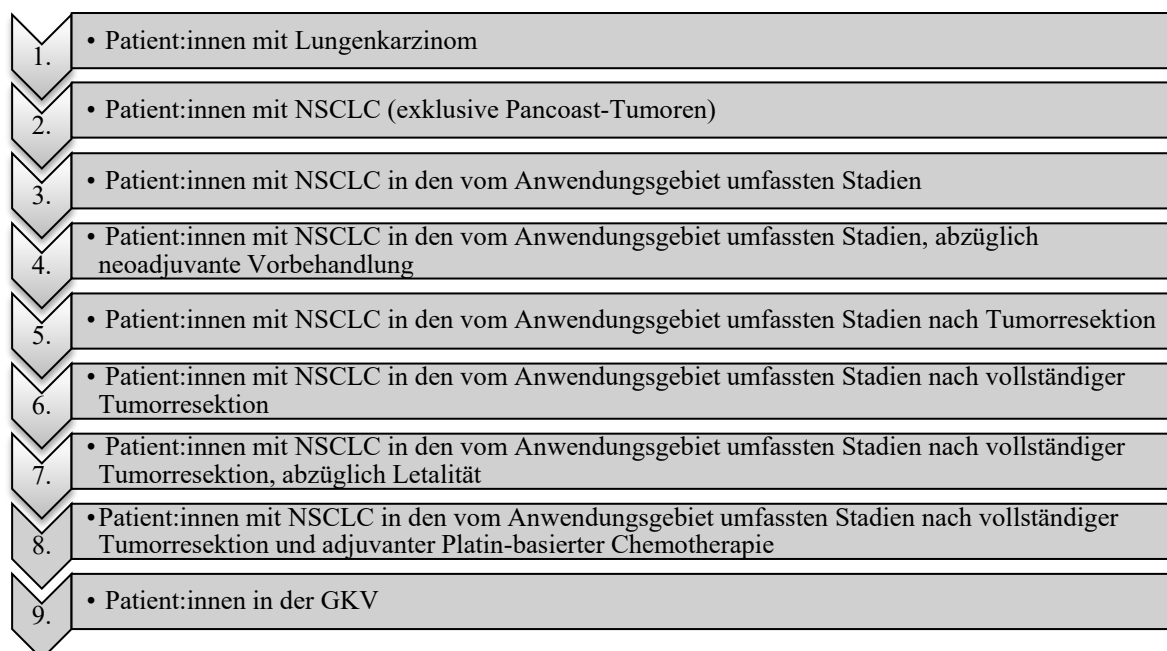


Abbildung 3: Flussdiagramm zur schrittweisen Herleitung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Schritt 1 & 2: Patient:innen mit Lungenkarzinom bzw. Patient:innen mit NSCLC (exklusive Pancoast-Tumoren)

Schätzwerte für die Zahl der Neuerkrankungen an NSCLC in Deutschland im laufenden Jahr 2024 wurden in Abschnitt 3.2.3 bereits hergeleitet (siehe Tabelle 3-7). Demnach erkranken im Jahr 2024 ca. 19.233-21.846 Frauen und 24.983-28.377 Männer, insgesamt also 44.216-50.223 Menschen, in Deutschland neu an einem NSCLC.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargelegt, stellen Pancoast-Tumoren einen Sonderfall innerhalb des NSCLC dar, der nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst ist. Epidemiologische Angaben zur Häufigkeit des Vorkommens dieser distinkten Entität sind schwer zu finden; die Quellen, die im Rahmen orientierender Recherchen identifiziert werden konnten, sind sich allerdings weitestgehend darin einig, dass Pancoast-Tumoren zwischen 3-5 % aller Lungenkarzinome bzw. höchstens 5 % aller NSCLC ausmachen (31, 58-60). Zieht man dementsprechend von der Untergrenze der oben für die Inzidenz an NSCLC ermittelten Spanne 5 % und von der Obergrenze 3 % ab, erhält man eine Spanne von **42.005-48.716** Patient:innen.

Schritt 3: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien

Die adjuvante Behandlung des NSCLC mit Pembrolizumab ist in der vorliegenden Indikation auf erwachsene Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko beschränkt. Gemäß den in der Fachinformation hierfür als maßgeblich benannten Selektionskriterien zählen hierzu alle Patient:innen, deren Tumor gemäß TNM-Klassifikation 7 der UICC/AJCC in einem Stadium von IB (T2a \geq 4 cm), II oder IIIA klassifiziert ist (9). Prozentuale Anteile der Stadien IB-III A an allen NSCLC-Primärfällen können mittels Daten aus dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren 2023 der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) näherungsweise ermittelt werden (44). Hier werden die operativen Primärfälle mit Lungenkarzinom nach Stadium angegeben. Bezogen auf die Gesamt-Primärfälle entfallen 5,57 % auf Stadium IB, 1,87 % auf Stadium IIA, 6,88 % auf Stadium IIB und 11,31 % auf Stadium IIIA (44). Bei der Übertragung dieser Zahlen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ergeben sich allerdings Unsicherheiten:

- Die Zahlen aus dem Jahresbericht beziehen sich auf das Lungenkarzinom insgesamt. Es gibt keine Informationen darüber, ob sich der in Schritt 2 ermittelte Anteil an NSCLC-Fällen homogen über alle hier betrachteten Tumorstadien verteilt; für die weiteren Berechnungen muss dies allerdings vereinfachend vorausgesetzt werden. Hieraus ergibt sich eine Unsicherheit unbekanntes Ausmaßes.
- Die Selektionskriterien für die Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets wurden gemäß UICC-Klassifikation 7 formuliert – entsprechend der Verwendung in der 2015 gestarteten Zulassungsstudie KEYNOTE 091. Seit 2017 liegt die UICC-Klassifikation 8 vor, in der einige Einstufungen gegenüber der UICC-Klassifikation 7 geändert wurden (siehe auch Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Dies betrifft unter anderem das Stadium IB: umfasst dieses Stadium nach UICC-Klassifikation 7 noch Primärtumoren bis \leq 5 cm Durchmesser, darf dieser nach UICC-Klassifikation 8 nur noch maximal 4 cm betragen. Dadurch fallen nach UICC-

Klassifikation 8 lediglich noch Patient:innen mit einem Durchmesser des Primärtumors von exakt 4 cm in dieses Stadium nach Definition des vorliegenden Anwendungsgebiets (Vorgabe: „T2a \geq 4 cm“). Da sich die Stadieneinteilung im Jahresbericht 2023 der DKG nach UICC-Klassifikation 8 richtet, enthalten die angegebenen 5,57 % in Stadium IB also mit großer Wahrscheinlichkeit nahezu ausschließlich Patient:innen, die nach UICC-Klassifikation 7 nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Dem wird Rechnung getragen, indem die angegebenen 5,57 % Patient:innen in Stadium IB nicht für die Berechnung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden. Als erste Näherung werden somit 20,06 %, also die Summe der Werte für die Stadien II und IIIA nach UICC-Klassifikation 8, veranschlagt. Dadurch ergibt sich zunächst eine nicht exakt bezifferbare, in der Gesamtschau aber vernachlässigbare Unterschätzung der realen Patientenzahlen in diesem ersten Schritt. Diese wird jedoch durch das Heranziehen lediglich als Untergrenze für die weiteren Berechnungen und das nachfolgende Hinzufügen einer Obergrenze im Rahmen der weiteren Überlegungen zur Übertragbarkeit der Zahlen aus dem DKG-Report kompensiert.

- Stadium IIIA umfasst in beiden Versionen der UICC/AJCC TNM-Klassifikation Unterstadien (namentlich IIIA₃ und IIIA₄), deren Zugehörigkeit zum vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in jedem Fall eindeutig vorliegt. Das vollständige Miteinbeziehen des Gesamtanteils der im Jahresbericht 2023 der DKG als Stadium IIIA eingestuften Patient:innen von 11,31 % führt also zu einer Überschätzung der Patientenzahlen in unbekanntem Ausmaß. Da allerdings für Patient:innen in den Stadien IIIA₃ und IIIA₄ gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien nur teilweise eine operative Therapie empfohlen wird, sollte der nachfolgende Schritt 4, in dem auf Patient:innen nach Tumorresektion eingegrenzt wird, die an dieser Stelle erfolgte Überschätzung weitestgehend wieder kompensieren (vgl. auch die Argumentation des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren zu Osimertinib (61)).
- Einige Patient:innen, die nach UICC-Klassifikation 7 in Stadium IIIA klassifiziert wurden, werden nach UICC-Klassifikation 8 neu in Stadium IIIB eingeordnet (vgl. Abschnitt 3.2.1 und Tabelle 3-3). Dies kann auch Patient:innen mit Tumoren in einem prinzipiell resektablen Zustand betreffen, welche dann weiterhin innerhalb der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets liegen. Im Jahresbericht 2023 der DKG wurden 8,32 % der Patient:innen als Stadium IIIB eingestuft (44). Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass einige dieser Patient:innen potenziell ebenfalls zur Zielpopulation gehören können, kann diese Zahl zur genannten ersten Näherung vollumfänglich hinzugezählt werden. Dadurch entsteht eine Spanne von 20,06 % bis 28,38 %, deren Obergrenze mutmaßlich deutlich, aber in unbekanntem Ausmaß, überschätzt ist. Vermutlich wird nur noch ein kleiner Anteil an Patient:innen im Stadium IIIB operiert, sodass zu erwarten ist, dass ein Teil der Überschätzung, die durch ihre Hinzunahme zur Bildung einer Obergrenze der Gesamtspanne entsteht, durch die Einschränkung auf Patient:innen mit Resektion in den nachfolgenden Schritten wieder kompensiert wird.

Nach Anwendung der genannten prozentualen Anteile auf die in Schritt 1 und 2 ermittelte Zahl der Patient:innen mit NSCLC ergibt sich somit eine Spanne von **8.426-13.826** NSCLC-Patient:innen in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien (56).

Schritt 4: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien abzüglich neoadjuvante Vorbehandlung

Patient:innen, die vor der Resektion ihres Tumors einer neoadjuvanten Therapie unterzogen wurden, waren von der Behandlung in der dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Zulassungsstudie KEYNOTE 091 ausgeschlossen und werden somit auch vom vorliegenden Anwendungsgebiet nicht umfasst. Deshalb ist es erforderlich, Schätzwerte für ihren Anteil an den bislang berechneten Zahlen zu ermitteln und entsprechend abzuziehen. Anhaltspunkte für die Höhe dieses Anteils können, aufgeschlüsselt nach prätherapeutischem Tumorstadium, dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III des Clinical Research Platform into molecular Testing, Treatment and Outcome of (non-)small Cell Lung Carcinoma Patients (CRISP)-Registers entnommen werden (62). Demzufolge erhielt bei insgesamt 2.099 eingeschlossenen Patient:innen der Stadien I-III unter den Patient:innen des Stadiums IIA niemand eine systemische Therapie (Chemotherapie oder Strahlentherapie) vor der geplanten Operation. Von 396 Patient:innen des Stadiums IIB erhielten 7,1 %, von 691 Patient:innen im Stadium IIIA 9,6 % und von 461 Patient:innen im Stadium IIIB 8,1 % eine systemische Therapie vor der geplanten Operation. Bei Abzug der entsprechenden Anteile von den in Schritt 3 ermittelten Zahlen für die Unter- und Obergrenze ergeben sich für Patient:innen mit NSCLC in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach Tumorresektion, abzüglich neoadjuvanter Vorbehandlung, eine Untergrenze von **7.765** und eine Obergrenze von **12.731** Patient:innen.

Schritt 5: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach Tumorresektion

Pembrolizumab wird in der vorliegenden Indikation nur bei Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko angewendet – also bei Patient:innen, die nach Diagnose eines NSCLC in einem der in Schritt 3 spezifizierten Stadien einer Tumorresektion unterzogen wurden. Prozentuale, nach Tumorstadium aufgeschlüsselte Anteilswerte hierfür lassen sich ebenfalls dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren 2023 der DKG entnehmen: diese werden auf 69,35 % für Stadium IIA, 66,98 % für Stadium IIB, 49,12 % für Stadium IIIA sowie auf 19,68 % für Stadium IIIB beziffert (44). Bei Anwendung dieser Anteile auf die Spanne des vorherigen Schrittes ergibt sich für Patient:innen mit NSCLC in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach Tumorresektion eine Untergrenze von **4.452** und eine Obergrenze von **5.898** (56).

Da sich die Zahlen aus dem Jahresbericht der DKG auf das Lungenkarzinom insgesamt beziehen, besteht auch in diesem Herleitungsschritt die gleiche, bereits in Schritt 3 thematisierte, Unsicherheit hinsichtlich einer vorausgesetzten Gleichverteilung der stadienspezifischen Anteile bei Patient:innen mit Lungenkarzinom und Patient:innen mit NSCLC.

Schritt 6: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion

Im nächsten Schritt werden nur diejenigen in Schritt 5 ermittelten Patient:innen betrachtet, deren Tumor vollständig entfernt worden ist, wobei eine vollständige Resektion als R0-Resektion definiert ist. Zahlen für die Anteile an lokalen R0-Resektionen finden sich im Jahresbericht 2023 der DKG; allerdings lediglich nach Stadium IA/B und IIA/B einerseits und Stadium IIIA/B andererseits aufgeschlüsselt. Für Patient:innen im Stadium I-II gibt der DKG-Jahresbericht einen Anteil von 98,34 % R0-Resektionen und für Patient:innen in Stadium III einen Anteil von 91,79 % R0-Resektionen an, jeweils bezogen auf die insgesamt gemäß der Kennzahl in den Zentren behandelten Patient:innen (44). Bei Anwendung dieser Anteile auf die Spanne des vorherigen Schrittes ergeben sich für Patient:innen mit NSCLC in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion eine Untergrenze von **4.240** und eine Obergrenze von **5.592** (56).

Auch für Schritt 6 gilt die bereits in den Schritten 3 und 5 angemerkte Unsicherheit.

Schritt 7: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität

Des Weiteren ist die Letalität in der frühen postoperativen Phase zu berücksichtigen. Im aktuellen Jahresbericht 2023 der DKG wird die Zahl der Patient:innen, welche postoperativ in einem Zeitraum von bis zu 30 Tagen verstarben, stadienübergreifend auf 1,92 % (bezogen auf die insgesamt gemäß der Kennzahl in den Zentren behandelten Patient:innen) beziffert (44). Nach Anwendung dieser Anteile auf die Spanne des vorherigen Schrittes ergeben sich für Patient:innen mit NSCLC in den vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion unter Berücksichtigung der postoperativen Letalität eine Untergrenze von **4.159** und eine Obergrenze von **5.485** (56).

Die Angabe der DKG zur 30-Tages-Letalität nach Resektion bezieht sich stadienübergreifend auf alle erfassten operativen Primärfälle und umfasst somit auch die entsprechenden Fälle in den nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet enthaltenen Stadien I (< 4 cm), IIIC und IV. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die Letalität innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfassten Stadien vom genannten Wert abweicht und die errechneten Zahlen mit Unsicherheiten behaftet sind.

Schritt 8: Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion und adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie

Die Anwendung von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei Erwachsenen mit NSCLC und hohem Rezidivrisiko ist auf Patient:innen nach vollständiger Resektion und anschließender Platin-basierter Chemotherapie eingeschränkt (9). Dem aktuellen Jahresbericht 2023 der DKG ist zu entnehmen, dass zuletzt 31,06 % der erfassten Patient:innen eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhalten hatten (bezogen auf die insgesamt gemäß der Kennzahl in den Zentren behandelten Patient:innen) (44). Wendet man diesen Anteil auf die im vorherigen Schritt ermittelten Zahlen an, ergibt sich eine Spanne von **1.292-1.704** Patient:innen (56).

Auch dieser Schritt beinhaltet eine gewisse Unschärfe, die sich daraus ergibt, dass sich die Angaben im DKG-Report nur auf Patient:innen in den Stadien II-III (A_{1/2}) (vgl. Tabelle 3-4) gemäß UICC-Klassifikation 8 beziehen, was sich nicht in vollem Umfang mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet deckt (vgl. die Ausführungen in Schritt 3).

Schritt 9: Patient:innen in der GKV

Unter Berücksichtigung eines Anteils Versicherter in der GKV von 87,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung (Stand: September 2023; (63, 64)) ergibt sich eine Spanne von **1.134-1.495** GKV-Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-10 werden, ausgehend von der Anzahl der Patient:innen mit Lungenkarzinom und der unter Schritt 2 bis 8 ermittelten Anteile, die Berechnung der für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patient:innen bzw. der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation zusammengefasst.

Tabelle 3-10: Ableitung der Zielpopulation

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patient:innen		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
1. Patient:innen mit Lungenkarzinom	100,0	60.076		(56)
2. Patient:innen mit NSCLC	73,6-83,6	44.216	50.223	(6-8)
davon ohne Pancoast-Tumor	95-97	42.005	48.716	(31, 58-60)
3. Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien	20,06-28,38	8.426	13.826	(44)
4. Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien, abzüglich neoadjuvante Vorbehandlung	stadienspezifisch unterschiedlich	7.765	12.731	(62)
5. Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach Tumorresektion	stadienspezifisch unterschiedlich	4.452	5.898	(44)
6. Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion	stadienspezifisch unterschiedlich	4.240	5.592	(44)
7. Patient:innen mit NSCLC in den vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion, abzüglich Letalität	98,08	4.159	5.485	(44)

Schritt	Anteil (%)	Anzahl der Patient:innen		Referenz
		Untergrenze	Obergrenze	
8. Patient:innen mit NSCLC vom Anwendungsgebiet umfassten Stadien nach vollständiger Tumorresektion und adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie	31,06	1.292	1.704	(44)
9. Patient:innen in der GKV	87,8	1.134	1.495	(63, 64)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Quelle: (56)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 als Monotherapie für die adjuvante Behandlung	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Gering	1.134-1.495

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie kann in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt werden.

Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Onkopedia-Leitlinie der DGHO (2), der aktuellen deutschen S3-Leitlinie (4) und der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie (41), Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des Lungenkarzinoms wurde die Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI aus den Jahren 2021 und 2023 herangezogen (16, 17).

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz sowie die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre stützen sich vor allem auf die Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI aus dem Jahr 2023 und Daten aus Datenbankabfragen beim ZfKD (16, 48-53).

Der angenommene Schätzwert für den Anteil des NSCLC an der Gesamtheit der Lungenkarzinome wurde aus zwei aktuellen Nutzenbewertungsverfahren des G-BA im

Anwendungsgebiet NSCLC sowie den diesen zugrunde liegenden Quelle entnommen (6-8). Ungefähre Prozentzahlen für den Anteil an Pancoast-Tumoren innerhalb des Lungenkarzinoms bzw. des NSCLC wurden ausgewählt, in einer nicht-systematischen Recherche identifizierten Fachpublikationen (31, 58-60) und Schätzwerte für die Anteile von Patient:innen mit neoadjuvanter Vorbehandlung dem vierten Quartalsreport NSCLC Stage I-III 2023 des CRISP-Registers entnommen (62). Für die weitere Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden vornehmlich Daten aus dem aktuellen Jahresbericht der zertifizierten Lungenzentren 2023 der DKG herangezogen (44). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patient:innen in der GKV die aktuellsten Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur GKV (63) herangezogen sowie die aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland (64).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patient:innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2.5) basieren auf Abschnitt 3.2.4 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Herold G. Lungenkarzinom. Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung 2021.
2. Griesinger F, Absenger G, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 18.01.2023]
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe (C30-C39). 2024. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2024/block-c30-c39.htm#C34>. [Zugriff am: 25.01.2024]
4. Leitlinienprogramm Onkologie (DKG; DKH; AWMF). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms. Langversion 3.0. AWMF-Registernummer: 020/007OL – März 2024. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/LL_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 25.03.2024]
5. Wolf M, Bleckmann A, Eberhardt W, Eichhorn M, Früh M, Gautschi O, et al. DGHO-Leitlinie Lungenkarzinom, kleinzellig (SCLC) - Stand: Januar 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-kleinzellig-sclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 20.03.2024]

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie), vom 15. Dezember 2022.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 Expression = 50 %, adjuvante Therapie nach Resektion und Chemotherapie), vom 5. Januar 2023.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 798. Prüfung der Nutzbarkeit des Scientific Use Files des ZfKD im Rahmen der Bestimmung der GKV-Zielpopulation. Arbeitspapier. Auftrag: GA17-02. Version: 1.0. Stand: 29. 07. 2019.
9. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
10. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer research*. 2008;68(9):3077-80; discussion 80.
11. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
12. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(5):1137-46.
13. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *British journal of cancer*. 2015;112(9):1421-7.
14. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Molecular cancer therapeutics*. 2015;14(4):847-56.
15. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Molecular immunology*. 2015;67(2 Pt A):4-17.
16. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 12.12.2023]
17. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/fruehere_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_13.pdf?blob=publicationFile. [Zugriff am: 08.02.2024]
18. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):149S-60S.
19. Reck M, Dettmer S, Kauczor H-U, Kaaks R, N. R, Vogel-Claussen J. Lungenkrebs-Screening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. Aktueller Stand in Deutschland (Lung cancer screening with low-dose computed tomography: current status in Germany). *Deutsches Ärzteblatt*. 2023;120:387-92.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 982. Lungenkrebscreening mittels Niedrigdosis-Computertomografie. Abschlussbericht. Auftrag: S19-02. Version: 1.0. Stand: 19.10. 2020.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Screening auf Lungenkrebs: G-BA leitet Beratungsverfahren erst mit Rechtsverordnung ein. 2021.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-052 - Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in den Tumorstadien IB (T2 > 4 cm), II oder IIIA nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Datum: 19. Oktober 2023.
23. Asamura H, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Rusch VW, Vansteenkiste JF, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):1675-84.
24. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009;136(1):260-71.
25. Eberhardt WE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, 3rd, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the M Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1515-22.
26. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
27. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, Ball D, Kim J, Lyons G, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Osimertinib (D-701). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 8. November 2021 von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. 2021.
29. Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Jr., Stevens CW, American College of Chest P. Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):243S-65S.
30. Detterbeck FC. Pancoast (superior sulcus) tumors. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6):1810-8.
31. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, Prokakis C, Alexopoulos P, Baltayiannis N, et al. Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 1(Suppl 1):S108-15.
32. Petrella F, Casiraghi M, Bertolaccini L, Spaggiari L. Surgical Approaches to Pancoast Tumors. *J Pers Med.* 2023;13(7).
33. Shimada Y, Kudo Y, Maehara S, Hagiwara M, Tanaka T, Shigefuku S, et al. Significant prognostic determinants in lung cancers of the superior sulcus: comparable analysis of resected and unresected cases. *General thoracic and cardiovascular surgery.* 2020;68(8):801-11.
34. Palumbo VD, Fazzotta S, Fatica F, D'Orazio B, Caronia FP, Cajozzo M, et al. Pancoast tumour: current therapeutic options. *Clin Ter.* 2019;170(4):e291-e4.

35. Kerr KM, Tsao M-S, Nicholson AG, Yatabe Y, Wistuba II, Hirsch FR. Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):985-9.
36. Shih AJ, Telesco SE, Radhakrishnan R. Analysis of Somatic Mutations in Cancer: Molecular Mechanisms of Activation in the ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases. *Cancers (Basel).* 2011;3(1):1195-231.
37. Köhler J, Schuler M. Afatinib, erlotinib and gefitinib in the first-line therapy of EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: a review. *Onkologie.* 2013;36(9):510-8.
38. de Langen AJ, Smit EF. Therapeutic approach to treating patients with BRAF-mutant lung cancer: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2017;9(1):46-58.
39. Lung Cancer Group Cologne. Treibermutationen beim Lungenkrebs. Letzte Änderung: 23. März 2019. Verfügbar unter: <https://ngm-cancer.com/molekularpathologie/treibermutationen-beim-lungenkrebs/P>. [Zugriff am: 08.02.2024]
40. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2015;372(21):2018-28.
41. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
42. Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, Faivre-Finn C, Lerouge D, Zalcman G, et al. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement: Primary end-point analysis of LungART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK) NCT00410683. *Annals of Oncology.* 2020;31:S1178.
43. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda - International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121. 2023.
44. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Kennzahlenauswertung 2023 - Jahresbericht der zertifizierten Lungenkrebszentren (Auditjahr 2022 / Kennzahlenjahr 2021). 2023. (Version e-A1-de; Stand 20.07.2023) Verfügbar unter: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_lungenkrebs_2023-A1_230720.pdf&cid=114363. [Zugriff am: 16.11.2023]
45. Lee YH, Hu CC, Humphris G, Huang IC, You KL, Jhang SY, et al. Screening for fear of cancer recurrence: Instrument validation and current status in early stage lung cancer patients. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1101-8.
46. Kenny PM, King MT, Viney RC, Boyer MJ, Pollicino CA, McLean JM, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(2):233-41.
47. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(21):3552-9.

48. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Fallzahlen Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
49. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
50. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Altersstandardisierte Rate Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
51. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Rohe Rate Inzidenz in Deutschland 2013 - 2019. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
52. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34). Altersgruppen: Rohe Rate - 15 und älter, Altersstandardisiert 15 und älter, 15 - 44, 45 - 54, 55 - 64, 65 - 74, 75 und älter. Intervall-Länge in Jahren: 5. Relative Rate Überleben in Deutschland 2017 - 2018 in Prozent. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
53. Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut (ZfKD). Datenbankabfrage - Lunge (C33-C34), Luftröhre (C33), Lunge und Bronchien (C34). Altersgruppen: 0 - 85+. Rohe Rate Mortalität in Deutschland 2013 - 2020. Stand: 13.09.2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 15.02.2024]
54. Blum T, Kleihues van Tol K. 8. Bundesweite Qualitätskonferenz 2020 - Versorgungssituation beim Lungenkarzinom. 2020. Verfügbar unter: https://download.adt-netzwerk.com/8_qk_2020/8_boqk_2020_lunge.pdf. [Zugriff am: 08.02.2024]
55. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C34 (Nicht-kleinzelliges BC), Inzidenz und Mortalität. Erstellungsdatum: 20.12.2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC34N_G-ICD-10-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. [Zugriff am: 14.02.2024]
56. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2024.
57. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht,

- Altersjahre. 2022-2030. Modellannahme: G1-L2-W2 (Basis: 31.12.2021). 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1707298878665>. [Zugriff am: 07.02.2024]
58. Archie VC, Thomas CRJ. Superior sulcus tumors: a mini-review. *Oncologist*. 2004;9(5):550-5.
59. Foroulis CN, Zarogoulidis P, Darwiche K, Katsikogiannis N, Machairiotis N, Karapantzos I, et al. Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S342-58.
60. Hutchings HE, Cox J, Westra J, Kuo YF, Okereke IC. Treatment patterns and outcomes in patients with Pancoast tumors: a national cancer database analysis. *J Thorac Dis*. 2023;15(1):33-41.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1207. Osimertinib (NSCLC, adjuvant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29. September. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4912/2021-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib_D-701.pdf. [Zugriff am: 08.02.2024]
62. AIO Studien GmbH, iOMEDICO. CRISP NSCLC Stage I-III (AIO-TRK-0315). Quarterly report. Database cut: 31 Dec 2023 2024.
63. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - Dezember 2023 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1). Stand: 15. Januar. 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf. [Zugriff am: 06.02.2024]
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 06.02.2024]

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 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3.1). 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Pembrolizumab:</u> 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird einmal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar		
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; min: Minuten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die dargestellten Behandlungsmodalitäten für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) wurden der Fachinformation von Pembrolizumab entnommen (1). Für die zVT Beobachtendes Abwarten können keine Angaben zur Anzahl und Dauer der Behandlungen gemacht werden.

Angaben zum Behandlungsmodus des zbAM

Pembrolizumab

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (1).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt entweder 200 Milligramm (mg) an Tag 1 alle drei Wochen (21-Tage-Zyklus) oder 400 mg an Tag 1 alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse (i.v.) Infusion über 30 Minuten. Zur adjuvanten Behandlung des NSCLC sollte Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zum Auftreten eines Rezidivs, unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von bis zu einem Jahr gegeben werden (1).

Angaben zum Behandlungsmodus der zVT

Beobachtendes Abwarten

Für die zVT Beobachtendes Abwarten können keine Angaben zum Behandlungsmodus und zur Behandlungsdauer gemacht werden. Die Kosten sind daher nicht bezifferbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird einmal alle 3 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	17,4
		42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird einmal alle 6 Wochen als i.v. Infusion über 30 min gegeben	8,7
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Falls nicht anders angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie i.v.: Intravenös; mg: Milligramm; min: Minuten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	<u>21-Tage-Zyklus:</u> 17,4	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>42-Tage-Zyklus:</u> 8,7	400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar		
a: Falls nicht anders angegeben, handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient:in basieren für Pembrolizumab auf gängigen Dosierungen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient:in und Jahr gemäß Fachinformation (1).

Für die zVT Beobachtendes Abwarten können keine Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch gemacht werden. Damit sind die Kosten nicht bezifferbar.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht-medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) ^a	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml Konz. z. Her. e. Inf.-Lsg., 100 mg/4 ml 1 Stück: Taxe-VK = 2.974,82 €	2.806,22 € ^b (2,00 € ^c ; 166,60 € ^d)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	
a: Dargestellt sind Apothekenverkaufspreise inkl. 19 % MwSt. b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte c: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; MwSt.: Mehrwertsteuer; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 01. März 2024		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenverkaufspreise (Taxe-VK inkl. 19 % Mehrwertsteuer [MwSt.]) zu den Patient:innen- 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 Milligramm gemäß Taxe-VK der Lauer-Taxe gewählt. Für Packungen, die mehrere Einheiten enthalten, werden in Tabelle 3-15 die Kosten entsprechend der jeweiligen Stückpreise nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt. Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Packungen, bei denen der Taxe-VK über dem Festbetrag liegt, wurden nicht veranschlagt.

Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle Therapien zum Stand 01. März 2024. 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 2,00 € je Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.

- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-14) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-15) werden zunächst die jährlichen Arzneimittelkosten der einzelnen Therapien ermittelt (siehe Tabelle 3-16).

Tabelle 3-16: Jährliche Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	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	97.656,46 € ^{a, b}	97.656,46 € ^{a, b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar		
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben, unter Berücksichtigung der Anzahl der Zyklen und der täglichen Dosierung der einzelnen Therapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

zbAM

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Monotherapie mit Pembrolizumab jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 97.656,46 € pro Patient:in.

zVT

Die Therapiekosten für die zVT Beobachtendes Abwarten sind nicht allgemeingültig bezifferbar.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 Fachinformation 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 3.1). 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 ^a oder 8,7 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar		
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-17 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformation pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt. Dabei werden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patient:innen erforderlich sind.

Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für alle Patient:innen 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. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zbAM und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1). Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt als i.v. Kurzzeitinfusion (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Pembrolizumab	
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €
Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	8,00 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min: Minuten	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden die entsprechenden Ziffern aus dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) herangezogen und aufgeführt (2).

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wird die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (3). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 100,00 € je Einheit abrechnungsfähig (4).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 8,00 € abrechnungsfähig (2).

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.740,00 € ^a
			870,00 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens 10 min (EBM-Ziffer 02100)	139,20 € ^a
			69,60 € ^b
		Summe zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen	1.879,20 €^a 939,60 €^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar	
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; min: Minuten; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom			

Die Zusatzkosten pro Patient:in ergeben sich aus den in Tabelle 3-17 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-18 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wurden für Pembrolizumab angerechnet. Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden für Pembrolizumab gemäß den Angaben der Fachinformation angerechnet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	97.656,46 € ^a	139,20 € ^a	1.740,00 € ^a	99.535,66 € ^a
		97.656,46 € ^b	69,60 € ^b	870,00 € ^b	98.596,06 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patient:innen mit NSCLC mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie	Nicht bezifferbar			
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus Quelle: (5) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom					

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (1).

Mit Pembrolizumab steht erwachsenen Patient:innen mit NSCLC im resezierbaren Erkrankungsstadium nun erstmals ein Therapieansatz sowohl in der perioperativen als auch in der rein adjuvanten Therapiesituation zur Verfügung, der – unabhängig vom PD-L1-Status – einen essenziellen Beitrag zur Deckung des hohen therapeutischen Bedarfs leistet. Somit können nun erstmals auch Patient:innen mit einer PD-L1-Expression < 50 % eine adjuvante Behandlung mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor erhalten (6).

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 1.143-1.508 Patient:innen geschätzt, die mit Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet behandelt werden können. Es ist davon auszugehen, dass ein Teil dieser Patient:innen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen in der Versorgungsrealität nicht behandelt werden kann.

Innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes primär als operabel eingestufte Patient:innen spielte ein gesamtheitliches (perioperatives) Therapiekonzept aus neoadjuvanter Therapie, gefolgt von einer Resektion und einer anschließenden adjuvanten Therapie noch bis vor kurzer Zeit keine relevante Rolle im Versorgungsalltag, rückt aber gegenwärtig verstärkt in den Fokus klinischer Untersuchungen (vgl. auch Abschnitt 3.2.2). Jedoch wird die rein adjuvante Therapie in diesem dynamischen Behandlungsfeld für einige Patient:innen in der Zukunft vermutlich auch weiterhin die Therapie der Wahl bleiben. Dadurch, dass vermehrt auch zielgerichtete Therapien auf ihren Einsatz in der Adjuvanz und/oder Neoadjuvanz bzw. im perioperativen Setting hin getestet werden, besteht die Hoffnung, dass sich die Therapieaussichten langfristig auch für diese Patient:innen entscheidend verbessern werden.

Mit der Zulassung von Pembrolizumab sowohl für die rein adjuvante Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und adjuvanter Platin-basierter Chemotherapie (vorliegendes Anwendungsgebiet) als auch für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren NSCLC (= perioperative Therapie; separates Anwendungsgebiet) steht den behandelnden Ärzt:innen zukünftig in allen genannten Therapieansätzen ein Immun-Checkpoint-Inhibitor als neue, hochwirksame Option zur Verfügung. Für Patient:innen in einem der durch diese Anwendungsgebiete umfassten Stadien, deren PD-L1-Expression unter 1 % liegt (= PD-L1-Nicht-Expriemierer) und deren Tumoren keine Mutationen des EGFR aufweisen, ist Pembrolizumab zum aktuellen Zeitpunkt die einzige zugelassene Immuntherapie.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patient:innen abschätzen ließe, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patient:innen 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 Zulassungsstudie KEYNOTE 091 brachen 20,8 % der Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Therapie mit Pembrolizumab wegen unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 in Modul 4 A des vorliegenden Dossiers).

Patientenpräferenzen

Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patient:innen in der Versorgungsrealität aus klinischen Gründen wie z. B. ihrem Allgemeinzustand, dem Vorliegen von Komorbiditäten oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

Die künftige Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 innerhalb der Zielpopulation infrage kommenden Patient:innen mit Pembrolizumab in der adjuvanten Behandlungssituation des NSCLC behandelt werden (siehe dazu auch die Ausführungen zum Versorgungskontext).

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 dient die Fachinformation von Pembrolizumab (1).

Die Kosten des zbAM wurden der Lauer-Taxe (Stand: 01. März 2024) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Die Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM (Stand: 1. Quartal 2024) und der Hilfstaxe Anlage 3 entnommen (2, 3).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2024. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2024.pdf. [Zugriff am: 18.03.2024]
3. GKV-Spitzenverband. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 18.03.2024]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Tezepelumab (Asthma bronchiale, ≥ 12 Jahre), vom 12. Mai 2023.
5. MSD Sharp & Dohme GmbH. Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2024.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda - International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121. 2023.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 maßgebliches Anwendungsgebiet

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)

KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

PD-L1-Test

Bei Einschränkung des Anwendungsgebiets auf PD-L1 exprimierende Tumoren sollten Patienten mittels eines validierten Tests hinsichtlich PD-L1-Expression ihrer Tumoren für eine Behandlung mit KEYTRUDA® selektiert werden.

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie 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 (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) 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 091

Die Behandlung wurde bis zu einem gemäß RECIST v1.1-Kriterien definierten, vom Prüfarzt ermittelten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einer Dauer von ca. einem Jahr (18 Dosen) fortgeführt. Die Patienten unterzogen sich nach der ersten Dosis Pembrolizumab im ersten Jahr alle 12 Wochen bildgebender Kontrolle, anschließend vom zweiten bis zum dritten Jahr alle 6 Monate, im Anschluss daran einmal jährlich bis zum Ende des fünften Jahres. Nach dem fünften Jahr erfolgt die bildgebende Kontrolle entsprechend lokalem Behandlungsstandard.

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

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 (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion) 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.

Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, außer bei Kindern und Jugendlichen mit Melanom oder klassischem HL, nicht erwiesen.

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-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (außer bei BTC); aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; 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 KEYNOTE 091

Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte oder Patienten mit einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, sowie Patienten, die mehr als 4 Zyklen adjuvanter Chemotherapie erhalten hatten, waren von der Studie 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 chemotherapiebedingten 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 IIC – 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.

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 und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung 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 (imARs) zu ermöglichen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, 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:

- Patientenkarte

Schwerpunkthinhalte der Patientenkarte:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von imARs, 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 ihn 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 3-21: 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-P204 einreichen: Eine 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	4Q 2025

Beschreibung	Fällig am
<p>2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere:</p> <p>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 der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	4Q 2024
<p>3. 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: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht</p>	4Q 2027
<p>4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.</p>	1Q 2025
<p>5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen mit Stadium-IIB- oder -IIC-Melanom weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die per Protokoll festgelegte Interimsanalyse des OS für KN716 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-II] – Klinischer Studienbericht</p>	4Q 2028

Beschreibung	Fällig am
<p>6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Keytruda zur adjuvanten Behandlung von Erwachsenen mit nicht-kleinzelligem-Lungenkarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie KEYNOTE-091 vorlegen. Der Zulassungsinhaber muss aktualisierte Daten zur Behandlung nach Fortschreiten der Erkrankung und insbesondere zur Aufnahme und Wirkung von Anti-PD-1/-PD-L1-Inhibitoren bei Patienten, die zuvor adjuvant mit Pembrolizumab behandelt wurden, einreichen – Finaler Studienbericht</p>	3Q 2026
<p>DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand-2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid</p>	

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 3-22 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments aktuell genehmigten Zulassungsdossier, Modul 1.8.2 Risk Management System (3).

Tabelle 3-22: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab 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
	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Patientenkarte 	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Wichtige potenzielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation (SCT), die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener SCT, 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

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen SCT 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 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom; SCT: Stammzelltransplantation 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® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) 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

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-23 beschrieben.

Tabelle 3-23: 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 Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 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	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -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	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 %igen und ≥ 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	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 Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 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: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCC: Renal cell carcinoma; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-23 nicht anders festgelegt.

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

Art der Anwendung

KEYTRUDA® ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA® darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Bestimmung des PD-L1-Status

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.

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 sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert 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- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich 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 Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. 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 Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose 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 klinische 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. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung abgesetzt werden.

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 bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen 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 Verdacht auf 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, Myastheniesyndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis, nicht-infektiöse Zystitis und Hypoparathyreoidismus.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen 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 sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

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

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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 HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) 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 Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

Bei Patienten ≥ 75 Jahre sollte Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im individuellen Einzelfall angewendet 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 einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Ermüdung/Fatigue 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 der Infusion

- 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 und 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 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.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung 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 Zulassungsdossier, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7) (1).

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 Risk Management Plan (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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Keytruda - International non-proprietary name: pembrolizumab. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0121 (Anhang II). 2023.
3. Merck Sharp & Dohme B. V., NL-Haarlem. EU Risk Management Plan (RMP) for Pembrolizumab iv (KEYTRUDA®). Stand: 28-FEB (v42.0). 2024.

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 3-24 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 3-24 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.

Tabelle 3-24: 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)
	Keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Dezember 2023 (1) sind keine ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung vom Pembrolizumab (KEYTRUDA®) zwingend erforderlich sind.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2024.